

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Correlatos clínicos y morfológicos de la evolución de los  
síntomas neuropsiquiátricos en la demencia moderada y  
grave**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Isabel María Castillo García**

DIRECTOR

**Luis Fernando Agüera Ortiz**

**Madrid, 2018**

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA  
Programa de doctorado en Ciencias Biomédicas



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TESIS DOCTORAL:  
**CORRELATOS CLÍNICOS Y MORFOLÓGICOS DE LA  
EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN  
LA DEMENCIA MODERADA Y GRAVE**

Presentada por:  
**Isabel María Castillo García**

Bajo la dirección del Doctor:  
Luis F. Agüera Ortiz

Madrid, 2017

*A mis padres, por ser y sobre todo por estar.*

## AGRADECIMIENTOS

La realización de mi tesis doctoral coincide en el tiempo con una serie de acontecimientos vitales importantes que a veces hicieron que la misma no pudiera avanzar al ritmo deseado y/o esperado. A pesar de eso, conseguí terminarla y logré sumergirme en el sorprendente mundo de la demencia.

Puedo decir que este tiempo de estudio ha sido también un tiempo de introspección y de crecimiento en el conocimiento, tanto científico como personal. Con el paso de las semanas, no sólo fueron creciendo los folios de esta tesis sino que también crecí yo. Este camino no lo he realizado sola; han sido muchas las personas que me han acompañando y a las cuales quiero mostrar mi agradecimiento:

En primer lugar al Dr. Luis F. Agüera Ortiz, el director de este trabajo, por el tiempo dedicado a este proyecto, por ser el guía constante del mismo, por su crítica constructiva y por su capacidad de sintetizar y poner palabras a mis ideas, en ocasiones laxas. En definitiva, por ser un modelo de trabajo que seguir.

A Pedro Cuesta Álvaro quien nos ayudó a realizar el análisis estadístico del estudio. Por el entusiasmo que depositó en el proyecto desde el primer momento, por su ayuda desinteresada, por su rapidez, accesibilidad y no menos importante, por la paciencia demostrada ante mis constantes preguntas.

Agradezco la generosidad del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía por facilitarme la realización de esta investigación.

Asimismo, gracias a los pacientes de la institución, por su ayuda para ampliar el conocimiento científico en este campo; y a todos los pacientes en general, por hacer que la investigación y nuestra práctica clínica diaria tenga sentido.

A mi amigo y compañero, Jorge López Álvarez por ser una fuente accesible y afable de conocimiento, por solventar (y soportar) mis dudas obsesivas durante este proceso, compartir información, ser crítico con mi trabajo y, sobre todo, por la ilusión transmitida, su cariño y cuidado.

A mis amigos, en especial a Laura del Nido Varo, Martín Iribarren, Trinidad López Moreno, Carlos Zorzo Godes, Gabriel González Pérez, Pepi Galera Espinar, Carmen

Vázquez Ordóñez y Melissa Pflug por contribuir con su *granito* de arena y *montoncito* de amor a poder terminar mi tesis doctoral.

Gracias también a Cris, Ana, Bárbara, Rafa, Franci, Belén, Ana M<sup>a</sup>, Carmen, Ángel, Iván y al grupo de teatro NDC (medianos), por estar ahí y hacer de bálsamo con sus abrazos, despertarme sonrisas, ganas de continuar soñando y por comprender *mis ausencias* a lo largo de este proceso.

A mis compañeros del Hospital Universitario 12 de Octubre, a los residentes (ahora ya adjuntos) con los que me formé, de los que aprendí y con los que tantas cosas compartí (a todos, a mis *mayores* y a mis *pequeños*, y en especial a mis *coerres* Elena, Camilo y Laura); a los adjuntos que me ayudaron a descubrir el mundo de la Psiquiatría en general y de cada paciente en particular, en especial a: Dr. A. Muñoz, Ana López, Dr. A. Redondo, Dr. A. Huidobro, Dra. N. Sartorius. Dra. M. Navío, Dr. R. Rodríguez, Dra. R. Sánchez, Dr. R. Prieto, Dra. Del Yerro, Pilar Roig y Dr. D. Padilla. Gracias también a mis compañeros actuales del Centro de Salud Mental de Villaverde por hacer del lugar de trabajo, un hogar. Y finalmente, gracias al Dr. Jiménez Arriero, jefe del Servicio de Psiquiatría del H.U.12 Octubre, por confiar en mí estos años y animarme a empezar esta labor.

A Fernando Iglesias Martín porque me animó a emprender y continuar este proyecto; aunque no podamos compartir el resultado juntos, parte del mismo te lo debo a ti. Gracias.

A mi familia extensa, abuelos, tíos y primos, por la transmisión del sentimiento de pertenencia, del valor de la familia y por enseñarme, desde pequeña, a querer y a ser querida, a empatizar y saber tolerar.

A mi hermano Miguel Castillo García por transmitirme su capacidad de trabajo, por su pragmatismo, por escucharme divagar y ayudarme a simplificar y desdramatizar situaciones. Gracias por hacer fácil el sentirte cerca a pesar de la distancia física que nos separa.

A mis padres, Margarita García Ruíz y Emilio Castillo Morcillo, por la educación dada, por quererme de forma incondicional, por estar ahí para ayudarme a levantarme y poder echar a volar; porque sin duda, vosotros sois la red con la que es más fácil saltar al vacío y emprender nuevos proyectos.

# *Índice*

# ÍNDICE

## Índice general

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>3</b>
<b>ÍNDICE.....</b>	<b>6</b>
<b>Índice general .....</b>	<b>6</b>
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>11</b>
<b>Índice de tablas .....</b>	<b>13</b>
<b>Índice de gráficos .....</b>	<b>15</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>20</b>
<b>CORRELATOS CLÍNICOS Y MORFOLÓGICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA DEMENCIA MODERADA Y GRAVE .....</b>	<b>20</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>20</b>
<b>HIPÓTISIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
Hipótesis.....	21
Objetivos principales.....	21
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>21</b>
Ubicación, criterios de inclusión y exclusión.....	21
Fases del estudio.....	21
Instrumentos de medida .....	22
Análisis estadístico.....	22
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>22</b>
Estudio descriptivo transversal .....	22
Estudio descriptivo longitudinal.....	23
Estudio de supervivencia .....	23
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>24</b>
<b>CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CORRELATES OF NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS IN MODERATE AND SEVERE DEMENTIA.....</b>	<b>25</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>25</b>
<b>AIM AND HYPOTHESIS .....</b>	<b>25</b>
Hypothesis .....	25
Main aims.....	26

<b>METHODS .....</b>	<b>26</b>
Setting, inclusion and exclusion criteria.....	26
Study phases .....	26
Measuring systems.....	26
Statistical analysis .....	27
<b>RESULTS.....</b>	<b>27</b>
Cross sectional study.....	27
Longitudinal study .....	27
Survival study.....	28
<b>Conclusion.....</b>	<b>28</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>31</b>
<b>LA DEMENCIA.....</b>	<b>31</b>
Definición .....	31
Epidemiología de la demencia .....	31
Clasificación .....	33
<b>ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....</b>	<b>35</b>
Antecedentes históricos.....	35
Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer.....	36
Características clínicas .....	36
Etiopatogenia .....	39
Evolución.....	44
Diagnóstico.....	46
Tratamiento .....	55
<b>SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS   COMPORTAMENTALES DE LAS DEMENCIAS..</b>	<b>58</b>
Síntomas psicóticos: alucinaciones   delirios .....	65
Agitación y agresividad .....	70
Depresión .....	73
Ansiedad .....	77
Euforia y desinhibición .....	79
Apatía .....	80
Conducta motora aberrante.....	83
Alteraciones del sueño .....	85
Alteraciones de la conducta alimentaria .....	90
<b>JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO.....</b>	<b>92</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>95</b>



<b>HIPÓTESIS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>95</b>
<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>96</b>
OBJETIVOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO .....	96
OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO .....	96
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>99</b>
<b>UBICACIÓN .....</b>	<b>99</b>
<b>ELECCIÓN DE LA MUESTRA. CRITERIOS DE INCLUSIÓN   EXCLUSIÓN.....</b>	<b>101</b>
Criterios de inclusión .....	101
Criterios de exclusión .....	101
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>102</b>
Herramientas utilizadas en la evaluación basal .....	102
Herramientas utilizadas en las evaluaciones sucesivas.....	103
<b>INSTRUMENTOS DE MEDIDA .....</b>	<b>105</b>
Mini-examen cognoscitivo .....	105
Mini- Examen Cognoscitivo del Estado Mental Grave .....	105
Valoración clínica de demencia .....	106
Escala de deterioro global.....	108
Inventario neuropsiquiátrico .....	109
Inventario de apatía.....	110
APADEM- NH .....	111
Escala de Cornell para depresión en demencia .....	112
Inventario de agitación de Cohen- Mansfield .....	112
SCOPA- Motor.....	113
Prueba breve de evaluación de funcionalidad .....	114
Índice de katz de independencia de las actividades de la vida diaria.....	114
Índice de Lawton y Brody .....	115
Escala QUALID .....	116
Escala QOL- AD .....	117
<b>ELECCIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>119</b>
Evaluación Basal .....	119
Evaluaciones sucesivas .....	122
Obtención de información sobre mortalidad/ supervivencia.....	124
<b>DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO .....</b>	<b>125</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>126</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>127</b>

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>130</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....</b>	<b>130</b>
Características sociodemográficas .....	130
Características clínicas .....	135
<b>ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVALUACIÓN BASAL .....</b>	<b>140</b>
Descripción de las mediciones psicopatológicas .....	142
Descripción de las mediciones de funcionalidad .....	165
Descripción de las mediciones de calidad de vida .....	168
Prevalencia de síntomas psicológicos y conductuales de la demencia .....	172
<b>ESTUDIO DESCRIPTIVO LONGITUDINAL.....</b>	<b>174</b>
Evolución de las mediciones cognitivas.....	174
Evolución de las mediciones psicopatológicas .....	178
Evolución de las mediciones de funcionalidad .....	226
Evolución de las mediciones de calidad de vida.....	230
Velocidad de incremento del estadio de la demencia (GDS) .....	232
<b>ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>235</b>
Escala de deterioro global (GDS) .....	235
Inventario neuropsiquiátrico (NPI).....	235
APADEM-NH .....	239
Otras correlaciones destacadas .....	239
<b>ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA .....</b>	<b>241</b>
Estudio univariante .....	241
Supervivencia en relación al tipo de demencia .....	260
Estudio multivariante .....	262
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>265</b>
<b>PREVALENCIA DE LOS SCPD EN EL CORTE TRANSVERSAL DE LA EVALUACIÓN BASAL.....</b>	<b>265</b>
Ideas delirantes .....	267
Alucinaciones.....	268
Agitación y agresividad.....	269
Depresión .....	269
Ansiedad .....	270
Euforia .....	271
Apatía .....	271
Desinhibición.....	272

Irritabilidad .....	273
Conducta motriz anómala.....	273
Alteraciones del sueño .....	273
Alteraciones del apetito .....	274
Discusión final del estudio transversal .....	274
<b>EVOLUCIÓN GENERAL DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES DE LA DEMENCIA.....</b>	<b>276</b>
<b>EVOLUCIÓN PORMENORIZADA DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES DE LA DEMENCIA .....</b>	<b>278</b>
SPCD que aumentan al aumentar la gravedad de la demencia.....	278
SPCD que no varían al aumentar la gravedad de la demencia .....	284
SPCD que disminuyen al aumentar la gravedad de la demencia .....	285
Discusión final del estudio longitudinal.....	291
<b>EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES QUE MIDEN MOTRICIDAD, FUNCIONALIDAD Y CALIDAD DE VIDA .....</b>	<b>294</b>
Motricidad según la escala SCOPA- motor.....	294
Funcionalidad según el Índice de Katz .....	294
Funcionalidad según el Índice de Lawton y Brody .....	295
Calidad de vida según la Escala QUALID.....	295
Calidad de vida según la Escala QoL-AD .....	295
<b>ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA .....</b>	<b>297</b>
<b>DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>300</b>
<b>IMPLICACIONES EN INVESTIGACIÓN Y EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....</b>	<b>303</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>307</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>310</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>335</b>
Protocolo de evaluación basal.....	335

## Abreviaturas

ABVC: Actividades Basales de la Vida Diaria.

CV: Calidad de Vida.

HTA: Hipertensión.

ACV: Accidente cerebrovascular.

FA: Fibrilación Auricular.

TCE: Traumatismo craneoencefálico.

RMN: Resonancia magnético nuclear.

DV: Demencia Vascular.

SPCD: Síntomas Psicológicos y Conductuales de la Demencia.

DT: Desviación Típica.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

DCL: Demencia por Cuerpos de Lewy.

DFT: Demencia frontotemporal.

CAFRS: Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía.

DCoL: Deterioro cognitivo leve.

IACEs: Inhibidores de la acetilcolinesterasa.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

APS: Antipsicóticos.

SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica.

DA: Dopamina.

5HT: Serotonina

GDS: *Global deterioration Scale*.

TAC: Escáner.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

CSDD: Escala de depresión de Cornell.

SMMSE: Mini Examen cognoscitivo del estado mental grave.

MEC: Mini Examen Cognoscitivo.

IACM: Inventario de Apatía de Cohen Mansfield.

FAST: Prueba breve de evaluación de funcionalidad.

CDR: *Clinical Dementia Rating*.

NPI: Inventario neuropsiquiátrico.

QUIALID: *Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale*

QOL-AD: *Quality of Life in Alzheimer's diseasescale*

## Índice de tablas

Tabla 1. Variables sociodemográficas de la población de estudio.....	119
Tabla 2. Variables utilizadas en la evaluación basal.....	123
Tabla 3. Características sociodemográficas I de la población de estudio.....	133
Tabla 4. Características sociodemográficas II de la población de estudio (continuación).....	134
Tabla 5. Muestra la edad de hombres y mujeres, en relación al GDS basal, al inicio del estudio.....	136
Tabla 6. Valores medios basales de los distintos ítems del NPI.....	155
Tabla 7. Valores medios basales de los distintos dominios del APADEM-NH.....	160
Tabla 8. Puntuación media en las distintas escalas clínicas estudiadas al inicio del seguimiento.....	171
Tabla 9. Prevalencia en la evaluación basal de síntomas psicológicos y conductuales de la demencia según gravedad de la enfermedad (GDS).....	172
Tabla 10. Tiempo de seguimiento de la muestra en relación al sexo.....	174
Tabla 11. Significación del SMMSE.....	175
Tabla 12. Significación del MEC.....	177
Tabla 13. Significación del ítem NPI ideas delirantes.....	180
Tabla 14. Significación del ítem NPI alucinaciones.....	182
Tabla 15. Significación ítem NPI agitación/agresividad.....	185
Tabla 16. Significación del ítem NPI depresión.....	187
Tabla 17. Significación ítem NPI ansiedad.....	189
Tabla 18. Significación del ítem NPI euforia.....	191
Tabla 19. Significación del ítem NPI apatía.....	193
Tabla 20. Significación del ítem NPI desinhibición.....	196
Tabla 21. Significación del ítem NPI irritabilidad.....	198
Tabla 22. Significación del ítem NPI conducta motriz anómala.....	200
Tabla 23. Significación del ítem NPI alteraciones del sueño.....	202
Tabla 24. Significación del ítem NPI alteraciones del sueño.....	204
Tabla 25. Significación del ítem NPI total.....	206
Tabla 26. Significación de APADEM-NH total.....	208
Tabla 27. Significación del dominio déficit de pensamiento y conductas autogeneradas del APADEM-NH.....	211
Tabla 28. Significación del dominio aplanamiento emocional-afectivo del APADEM-NH.....	213
Tabla 29. Significación del dominio inercia cognitiva del APADEM-NH.....	216
Tabla 30. Significación del Inventario de Apatía.....	217
Tabla 31. Significación de la escala de Cornell.....	218
Tabla 32. Significación de la subescala de agitación verbal no agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield.....	222
Tabla 33. Significación de la subescala de agitación verbal agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield.....	222

<i>Tabla 34. Significación de la subescala de agitación física no agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield.</i> .....	223
<i>Tabla 35. Significación de la subescala de agitación física agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield.</i> .....	223
<i>Tabla 36 Significación de la escala SCOPA- motor.</i> .....	225
<i>Tabla 37. Significación de la escala FAST.</i> .....	226
<i>Tabla 38. Significación del índice de Katz.</i> .....	228
<i>Tabla 39. Significación del índice de Lawton y Brody.</i> .....	229
<i>Tabla 40. Significación de la escala QUALID.</i> .....	231
<i>Tabla 41. Significación de la escala QOL- AD</i> .....	232
<i>Tabla 42. Significación del incremento de GDS en relación al sexo.</i> .....	234
<i>Tabla 43. Supervivencia de la muestra según el sexo.</i> .....	242
<i>Tabla 44. Probabilidad de meses de supervivencia en relación con el estadio GDS basal.</i> .....	244
<i>Tabla 45. Probabilidad de meses de supervivencia en relación a los antecedentes médicos.</i> .....	254
<i>Tabla 46. Probabilidad de meses de supervivencia en relación a los antecedentes psiquiátricos.</i> .....	258
<i>Tabla 47. Probabilidad de meses de supervivencia en relación con el valor del ítem NPI conducta motriz anómala.</i> .....	260
<i>Tabla 48. Probabilidad de meses de supervivencia en relación con el diagnóstico recibido en la evaluación basal.</i> .....	261
<i>Tabla 49. Variables candidatas que podrían influir en la supervivencia de los sujetos.</i> .....	262
<i>Tabla 50. Resultados del primer análisis Regresión Cox.</i> .....	263
<i>Tabla 51. Resultados del segundo análisis Regresión Cox</i> .....	263
<i>Tabla 52. Prevalencia de los SPCD en los principales estudios revisados.</i> .....	266

## Índice de gráficos

Gráfico 1. Puntuación basal en el MMSE en relación con la gravedad de la demencia (GDS-basal).	141
Gráfico 2. Puntuación basal en el MEC en relación a la gravedad de la demencia (GDS- basal).	141
Gráfico 3. Valores medios basales del ítem NPI ideas delirantes según (GDS-basal).	143
Gráfico 4. Valores medios basales del ítem NPI alucinaciones (GDS-basal).	144
Gráfico 5. Valores medios basales de NPI agitación/agresividad según (GDS-basal).	145
Gráfico 6. Valores medios basales del ítem NPI depresión según gravedad de la demencia (GDS-basal).	146
Gráfico 7. Valores medios basales medios del ítem NPI ansiedad según (GDS-basal).	147
Gráfico 8. Valores medios basales del ítem NPI euforia según gravedad de la demencia (GDS-basal).	148
Gráfico 9. Valores medios basales del ítem NPI apatía según gravedad de la demencia (GDS-basal).	149
Gráfico 10. Valores medios basales del ítem NPI desinhibición según GDS-basal.	150
Gráfico 11. Valores medios basales del ítem NPI irritabilidad según GDS-basal.	151
Gráfico 12. Valores medios basales del ítem NPI conducta motriz anómala según GDS- basal.	152
Gráfico 13. Valores medios basales del ítem NPI alteraciones del sueño según GDS-basal.	153
Gráfico 14. Valores medios basales del ítem NPI alteraciones del apetito según GDS-basal.	154
Gráfico 15. Valores medios basales del ítem NPI Total según gravedad de la demencia (GDS- basal).	155
Gráfico 16. Puntuación media basal del APADEM-NH Total en relación con GDS-basal.	156
Gráfico 17. Puntuación media basal del dominio Déficit de Pensamiento y conductas autogeneradas (APADEM-NH) en relación con el estadio de gravedad de la demencia (GDS- basal).	158
Gráfico 18. Puntuación media basal del dominio Aplanamiento Emocional- Afectivo (APADEM-NH) en relación con el estadio de gravedad de la demencia (GDS-basal).	159
Gráfico 19. Puntuación media basal del dominio Inercia Cognitiva (APADEM-NH) en relación con el estadio de gravedad de la demencia (GDS-basal).	160
Gráfico 20. Puntuación media basal en el Inventario de Apatía en relación con el estadio de gravedad de la demencia (GDS-basal).	161
Gráfico 21. Puntuación media basal obtenida en la escala de Cornell en relación a la gravedad de la demencia (GDS-basal).	162
Gráfico 22. Puntuación media basal en la escala de agitación de Cohen-Mansfield. Arriba a la izquierda: agitación verbal no agresiva; arriba a la derecha: agitación verbal agresiva; abajo izquierda: agitación física no agresiva; y abajo derecha: agitación física agresiva.	164
Gráfico 23. Puntuación media basal del SCOPA- MOTOR en relación al GDS-basal.	165
Gráfico 24. Puntuación media basal de la Prueba Breve de Valoración de la Funcionalidad (FAST) en relación a la gravedad de la demencia (GDS).	166
Gráfico 25. Puntuación media basal del Índice de KATZ en relación a GDS-basal.	167
Gráfico 26. Puntuación media basal del Índice de Lawton en nuestra muestra en relación a GDS- basal.	168
Gráfico 27. Puntuación media basal de la Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale (QUALID) en relación con la gravedad de la demencia (GDS-basal).	169



Gráfico 28. Puntuación media basal en la Quality of Life in Alzheimer's disease scale, (QOL-AD) en relación al estadio de gravedad la demencia (GDS- basal).....	170
Gráfico 29. Evolución de los valores medios del SMMSE en pacientes con demencia moderada- grave. ....	175
Gráfico 30. Evolución de los valores medios del SMMSE, según sexo, en demencia moderada- grave.....	176
Gráfico 31. Evolución de los valores medios del MEC en pacientes con demencia moderada- grave. ....	177
Gráfico 32. Evolución de los valores medios del ítem NPI ideas delirantes en demencia moderada- grave.....	178
Gráfico 33. Evolución de los valores medios del ítem NPI ideas delirantes según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.....	179
Gráfico 34. Evolución de los valores medios del ítem NPI alucinaciones en demencia moderada- grave. ....	180
Gráfico 35. Evolución de los valores medios del ítem NPI alucinaciones según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.....	181
Gráfico 36. Evolución de los valores medios del ítem NPI agitación/agresividad en pacientes con demencia moderada- grave.....	183
Gráfico 37. Evolución de los valores medios del ítem NPI agitación/agresividad según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave. ....	184
Gráfico 38. Evolución de los valores medios del ítem NPI depresión en demencia moderada- grave. ....	185
Gráfico 39. Evolución de los valores medios del ítem NPI depresión según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.....	186
Gráfico 40. Evolución de los valores medios del ítem NPI ansiedad en pacientes con demencia moderada- grave.....	188
Gráfico 41. Evolución de los valores medios del ítem NPI ansiedad según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.....	188
Gráfico 42. Evolución de los valores medios del ítem NPI euforia en demencia moderada- grave. ....	190
Gráfico 43. Evolución de los valores medios del ítem NPI euforia según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave. ....	190
Gráfico 44. Evolución de los valores medios del ítem NPI apatía en demencia moderada- grave. ....	192
Gráfico 45. Evolución de los valores medios del ítem NPI apatía según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave. ....	192
Gráfico 46. Evolución de los valores medios del ítem NPI desinhibición en demencia moderada- grave.....	194
Gráfico 47. evolución de los valores medios del ítem NPI desinhibición según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.....	195
Gráfico 48. evolución de los valores medios del ítem NPI irritabilidad en demencia moderada- grave. ....	196
Gráfico 49. Evolución de los valores medios del ítem NPI irritabilidad según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.....	197
Gráfico 50. Evolución de los valores medios del ítem NPI conducta motriz anómala en pacientes con demencia moderada- grave.....	198
Gráfico 51. Evolución de los valores medios del ítem NPI conducta motriz anómala según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.....	199

Gráfico 52. Evolución de los valores medios del ítem NPI alteraciones del sueño en pacientes con demencia moderada- grave.....	201
Gráfico 53. Evolución de los valores medios del ítem NPI alteraciones del sueño según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.....	201
Gráfico 54. Evolución de los valores medios del ítem NPI alteraciones en el apetito en pacientes con demencia moderada- grave.....	203
Gráfico 55. Evolución de los valores medios del ítem NPI alteraciones del apetito según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.....	203
Gráfico 56. Evolución de los valores medios del ítem NPI total en demencia moderada- grave. ....	205
Gráfico 57. Evolución de los valores medios del ítem NPI total según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave. ....	206
Gráfico 58. Evolución de los valores de la variable APADEM total durante el seguimiento. ....	207
Gráfico 59. Evolución de la variable APADEM- NH total, tanto en hombres como en mujeres, durante el periodo de seguimiento de nuestro estudio.....	207
Gráfico 60. Evolución de los valores del dominio de déficit de pensamiento y conductas autogeneradas del APADEM-NH durante el periodo de seguimiento.....	209
Gráfico 61. Evolución de la puntuación media del dominio déficit de pensamiento y conductas autogeneradas del APADEM-NH, en hombres y mujeres, durante el periodo de seguimiento. ....	210
Gráfico 62. Evolución de los valores del dominio de aplanamiento emocional- afectivo del APADEM-NH durante el periodo de seguimiento.....	212
Gráfico 63. Evolución de la puntuación media del dominio aplanamiento emocional- afectivo del APADEM-NH en hombres y mujeres durante el periodo de seguimiento. ....	212
Gráfico 64. Evolución del dominio inercia cognitiva del APADEM-NH durante seguimiento.....	214
Gráfico 65. Evolución de la puntuación media del dominio inercia cognitiva del APADEM-NH en hombres y mujeres durante el periodo de seguimiento.....	215
Gráfico 66. Evolución del Inventario de Apatía durante el periodo de seguimiento.....	217
Gráfico 67. Evolución de los valores medios de la escala Cornell en pacientes con demencia moderada- grave durante el periodo de seguimiento.....	218
Gráfico 68. Evolución de los valores medios de la variable agitación verbal no agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield en pacientes con demencia moderada- grave. ....	220
Gráfico 69. Evolución de los valores medios de la variable agitación verbal agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. ....	220
Gráfico 70. Evolución de los valores medios de la variable agitación verbal agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. ....	221

Gráfico 71. Evolución de los valores medios de la variable agitación física agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. ....	221
Gráfico 72. Evolución de los valores medios de la escala SCOPA-motor en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. ....	225
Gráfico 73. Evolución de los valores medios de la escala FAST en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. ....	226
Gráfico 74. Evolución de los valores medios del índice de Katz en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. ....	227
Gráfico 75. Evolución de los valores medios del índice de Lawton y Brody en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. ....	229
Gráfico 76. Evolución de los valores medios de la escala QUALID en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. ....	230
Gráfico 77. Evolución de los valores medios de la escala QOL- AD en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. ....	231
Gráfico 78. Supervivencia del conjunto de la muestra durante el periodo de seguimiento. ....	242
Gráfico 79. Curva de supervivencia de la muestra según el sexo durante el periodo de seguimiento. ....	243
Gráfico 80. Curva de supervivencia en relación con el estadio GDS basal. ....	245
Gráfico 81. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de hipertensión. ....	246
Gráfico 82. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de dislipemia. ....	247
Gráfico 83. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de diabetes mellitus. ....	247
Gráfico 84. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de fibrilación auricular. ....	248
Gráfico 85. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de tabaquismo. ....	249
Gráfico 86. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de abuso de alcohol. ....	250
Gráfico 87. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de cardiopatía isquémica. ....	251
Gráfico 88. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de ACVs. ....	252
Gráfico 89. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de epilepsia. ....	253
Gráfico 90. Curva de supervivencia en relación con el antecedente de traumatismo craneoencefálico. ....	254
Gráfico 91. Curva de supervivencia en relación con el antecedente psiquiátrico de depresión mayor. ....	255
Gráfico 92. Curva de supervivencia en relación con los antecedentes psiquiátricos de depresión menor y/o trastorno distímico. ....	256
Gráfico 93. Curva de supervivencia en relación con el antecedente psiquiátrico de trastorno psicótico. ....	257
Gráfico 94. . Curva de supervivencia en relación a los antecedentes de síndromes de ansiedad. ....	258
Gráfico 95. Curva de supervivencia en relación con el valor de ítem NPI conducta motriz anómala. ....	259
Gráfico 96. Curva de supervivencia en relación con el diagnóstico recibido en la evaluación basal. ....	261

# ***Resumen***

# RESUMEN

## CORRELATOS CLÍNICOS Y MORFOLÓGICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA DEMENCIA MODERADA Y GRAVE

### INTRODUCCIÓN

Múltiples estudios ponen en evidencia que los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) están presentes entre el 60% y el 97% de los pacientes que sufren una demencia (Lyketsos y cols., 2001; Aalten y cols., 2005; López-Pousa y cols., 2007).

La presencia de SPCD reviste importancia en el curso de la enfermedad. Éstos se relacionan con la progresión de la enfermedad (Rabins y cols., 2013; Peters y cols., 2015), disminución de la supervivencia (Peters y cols., 2015) e incremento del empeoramiento funcional del paciente (Haupt y cols., 2012). Son predictores de la temprana institucionalización (Dillon y cols., 2013), disminuyen la calidad de vida (Steinberg y cols., 2014) y suponen una sobrecarga para los cuidadores (Lyketsos y cols., 2011); aumentando el coste sanitario relacionado con la demencia (Ferri y cols., 2005; Garre-Olmo y cols., 2010).

La etiopatogenia de los SPCD no está completamente aclarada; siendo motivo de investigación actual (Spalletta y cols., 2010).

Durante la evolución de la demencia, se aprecia un curso heterogéneo de los SPCD, así como la concurrencia de éstos (Rosenberg y cols., 2015). La mayoría de estos estudios se realizaron en estadios leve-moderados; existiendo poco conocimiento sobre la evolución de éstos en estadios graves de la demencia.

Por tanto, tendría utilidad clínica (mejora del tratamiento y mejor soporte a familiares) y ayudaría a la sostenibilidad del sistema sanitario (mejoría en la planificación y gestión de recursos), el avance en el conocimiento de la evolución de los SPCD en estadios moderados-graves.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **Hipótesis**

1. Los SPCD siguen un curso evolutivo heterogéneo, dependiendo de características vinculadas a la enfermedad y su propia evolución y a características externas a ella.
2. Cada uno de los SPCD siguen un patrón de evolución típico, diferente de los demás y varía en relación al estadio de gravedad de la demencia.
3. La presencia de SPCD disminuye la supervivencia de pacientes con demencia moderada- grave.

### **Objetivos principales**

1. Realizar un estudio transversal y longitudinal de los SPCD en pacientes con demencia moderada-grave.
2. Estudiar posibles asociaciones entre SPCD.
3. Estudiar la supervivencia de pacientes con SPCD.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Ubicación, criterios de inclusión y exclusión**

Se estudia a 317 pacientes residentes o que acuden al Centro de Día del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía que cumplen criterios de inclusión (mayores de edad, diagnóstico de demencia [criterios NINCDS-ADRDA] (McKhann y cols., 1984), firma del consentimiento informado) y ninguno de exclusión.

### **Fases del estudio**

Se plantea un estudio longitudinal y prospectivo, en el que destacamos una primera fase en la que se realiza una evaluación basal de todos los pacientes. Una segunda fase, y

principal, en la que se realiza el seguimiento de la muestra. Comprende 99 meses, durante los cuales, se realizan evaluaciones semestrales.

### **Instrumentos de medida**

El estado cognitivo se valoró con MEC y SMMSE. La gravedad de la demencia con: GDS y CDR. Las variables psicopatológicas con: NPI, APADEM-NH, Inventario de Apatía, escala de Cornell, CMAI. Las variables motrices: SCOPA- motor. Variables de funcionalidad: FAST, índice de Katz e índice de Lawton y Brody. Variables de calidad de vida: escala QUALID y escala QoL-AD. Se valoró neuroimagen (RMN).

### **Análisis estadístico**

Las características basales se analizaron mediante ANOVA F, la prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis y test de la chi-cuadrado de Pearson ( $X^2$ ) para el análisis de dos variables categóricas.

Para el análisis de las mediciones obtenidas durante el seguimiento, se realizaron representaciones gráficas y test estadísticos (t de Student para muestras pareadas y se aplican correcciones de Bonferroni).

Para el estudio de la existencia de asociación entre dos variables cuantitativas se realizó un estudio de Regresión Lineal Simple.

Para el estudio de supervivencia se realizó análisis univariante según el método de Kaplan Meier, utilizándose el estadístico Log- Rank. Se realiza un análisis multivariante de la supervivencia con la técnica de Regresión de Cox.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I menor a 0.05

## **RESULTADOS**

### **Estudio descriptivo transversal**

La prevalencia global de SPCD fue de 94,6%.

Se estudió de cada SPCD la prevalencia en relación a cada estadio de gravedad de la demencia entre GDS4 y GDS7, también la prevalencia media para cada SPCD (entre paréntesis la existencia de significación entre distintos estadios de gravedad para un mismo SPCD): delirios 11,7% ( $p=0,041$ ), alucinaciones 5,3%, agitación y agresividad 29,4%, síntomas depresivos 18,5% ( $p=0,061$ ), ansiedad 32,2%, euforia 3,5%, apatía 66,7% ( $p=0,005$ ), desinhibición 12,2%, irritabilidad 28,2%, conducta motriz anómala 29,2% ( $p=0,033$ ), alteraciones del sueño 25,6% y del apetito 21,9%.

### Estudio descriptivo longitudinal

La apatía es el SPCD más prevalente y el que más incrementa su severidad durante el tiempo de seguimiento (GDS4:3,8 versus GDS7:8,6;  $p<0,05$ ). Otros SPCD que incrementan su gravedad: alteraciones del apetito (GDS4:2,24 versus GDS7:1,86;  $p<0,05$ ), agitación y agresividad (GDS4:2,80 versus GDS7:3,18;  $p>0,05$ ), ansiedad (GDS4:1,71 versus GDS7:1,98;  $p>0,05$ ) y conducta motriz anómala (GDS4:1,45 versus GDS7:2,37;  $p>0,05$ ). La irritabilidad se mantiene estable (GDS4:2,74 versus GDS7:2,41;  $p>0,05$ ). Tienden a disminuir: delirios (GDS4:1,28 versus GDS7:0,33;  $p>0,05$ ), alucinaciones (GDS4:0,75 versus GDS7:0,50;  $p>0,05$ ), depresión (GDS4:1,99 versus GDS7:0,50;  $p>0,05$ ), desinhibición (GDS4:0,98 versus GDS7:0,56;  $p>0,05$ ), euforia (GDS4:0,47 versus GDS7:0,49;  $p>0,05$ ), alteraciones del sueño (GDS4:1,51 versus GDS7:1,72;  $p>0,05$ ).

Existe correlación significativa ( $p<0,05$ ) entre apatía y: estado cognitivo, gravedad de la demencia, alteraciones motoras, funcionalidad, atrofia cortical global y atrofia en hipocampo.

### Estudio de supervivencia

En el estudio univariante se encuentra que los pacientes con demencia moderada-grave e HTA tienen mayor supervivencia ( $p<0,05$ ) y sin antecedentes de tabaquismo ( $p<0,05$ ).

En el estudio multivariante se observa que la edad, el tabaquismo, la HTA, las alteraciones motoras y la funcionalidad influyen de manera independiente ( $p<0,05$ ) en la supervivencia de pacientes con demencia moderada-grave.



## CONCLUSIONES

1. Los SPCD en la demencia moderada a grave siguen un curso heterogéneo.
2. Durante el curso de la demencia moderada y grave, la apatía, agitación y agresividad, ansiedad, conducta motriz anómala y alteraciones del apetito, se agravan.
3. La apatía, a partir de estadios de gravedad moderados, cobra una clara y progresiva preeminencia sobre el resto de SPCD.
4. Existe importante disociación entre la evolución de los síntomas depresivos (disminuyen) y los síntomas de apatía (aumentan) durante el curso de la demencia.
5. Los estadios de gravedad de la demencia GDS5 y GDS6 suponen un punto de inflexión en el curso evolutivo de determinados SPCD.
6. A medida que se agrava la demencia y empeora el estado cognitivo, aumenta la prevalencia de apatía.
7. No existe asociación entre la presencia de apatía y el resto de SPCD.
8. La apatía es el único síntoma neuropsiquiátrico que correlaciona con atrofia cerebral global y atrofia en hipocampo medidas por RNM.
9. Las mujeres con demencia moderada a grave tienen un curso mas lento de la enfermedad, alcanzando ésta una mayor gravedad final.
10. En los estadios graves de la demencia, se aprecian diferencias significativas entre sexos en la gravedad de los SPCD.
11. En la demencia moderada a grave, los hombres presentan una mayor mortalidad que las mujeres.
12. La edad, los antecedentes de tabaquismo e hipertensión, la presencia de alteraciones en la conducta motriz y la menor funcionalidad influyen de manera independiente sobre la supervivencia de los pacientes con demencia moderada-grave.
13. La presencia de SPCD, salvo la conducta motriz anómala, no afecta a la supervivencia de los pacientes con demencia moderada-grave.

# CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CORRELATES OF NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS IN MODERATE AND SEVERE DEMENTIA

## INTRODUCTION

Multiple studies show that Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD) are present in 60 to 97% of patients suffering from dementia (Lyketsos et al., 2001; Aalten et al., 2005; López-Pousa et al., 2007).

Presence of BPSD is important: they are correlated with disease progression (Rabins et al., 2013; Peters et al., 2015), decreased survival rate (Peters et al., 2015) and worsening in functioning, (Haupt et al., 2012) . They predict early institutionalization (Dillon et al., 2013), diminish quality of life (Steinberg et al., 2014) and increase caregiver burden (Lyketsos et al., 2011); therefore augmenting the healthcare cost related to dementia (Ferri et al., 2005; Garre-Olmo et al., 2010).

BPSD etiopathogenesis is not completely clear and it is the object of current research (Spalletta et al., 2010). Throughout dementia progression, SPCD development is heterogeneous and co-occurrence is the norm (Rosenberg et al., 2015). While the majority of studies were performed in mild to moderate stages, there is little knowledge available regarding BPSD in severe dementia.

## AIM AND HYPOTHESIS

### Hypothesis

1.BPSD have an heterogeneous development throughout disease progression, depending both on intrinsic disease characteristics (such as disease progression) and on extrinsic disease characteristics.

2. Each of the BPSD has a typical individual longitudinal pattern that varies depending on dementia staging.

3. Presence of BPSD decreases survival rates in moderate to severe dementia patients.

### **Main aims**

1. To perform both a cross sectional and longitudinal study on BPDS in patients with moderate to severe dementia
2. To study possible BPSD associations
3. To study survival rates in patients with BPSD

## **METHODS**

### **Setting, inclusion and exclusion criteria**

The study population consists of 317 patients both inpatients and outpatients in the Day Unit of Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía. They must fulfil inclusion criteria: over 18, diagnosed with dementia according to NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984) and willing to sign informed consent. They did not meet any exclusion criteria.

### **Stud phases**

This is a prospective longitudinal study. In the first stage there is a baseline evaluation of all the patients. The second phase consists of 99 months of follow-up with 6-month evaluations.

### **Measuring systems**

Cognitive status was assessed with SMMSE and MEC. Dementia severity was assessed using GDS and CDR. Psychopathological measurements were done with NPI, APADEM-NH, Apathy Inventory, CSDD, CMAI. Motor assessment was measured with SCOPA-motor. Functionality assessments, with FAST, Katz Index and Lawton and Brody Index. Quality of life parameters were measured by using the QUALID scale and QoL-AD. Neuroimaging was performed.

## Statistical analysis

Basal characteristics were analysed by ANOVA F, non parametrical test of Kruskal-Wallis and Pearson's Chi-Square Test (X<sup>2</sup>) for analysis of two categorical variables.

For follow-up analysis, graphic representations and statistical tests were performed (Student t test for pair samples and Bonferroni corrections were applied).

To check on association between two quantitative variables a Simple Linear Regression analysis was done.

For survival analysis univariate analysis was performed according to Kaplan Meir method, utilising Log Rank test. A multivariate survival analysis was done using Cox Regression technique.

In every hypothesis testing null hypothesis was rejected if type I error was below.

## RESULTS

### Cross sectional study

Global prevalence of BPSD was 94.6%.

Every BPSD prevalence was studied in relation to each dementia severity scale, from GDS 1 to GDS 7 and average prevalence for each of the BPSD (between brackets appear the p of the results in which prevalence of a BPSD was significantly different among severity stages): delusions 11,7 (p=0.041), hallucinations 5.3%, agitation and aggression 29.4%, depressive symptoms 18.5% (p=0.061), anxiety 32.2%, elation 3.5%, apathy 66,7% (p0.05), disinhibition 12.2%, irritability 28.2%, wandering 29.2 (p=0.033), sleep disorders 25.6% and eating disorders 21.9%.

### Longitudinal study

Apathy is the most prevalent BPDS and the one whose severity increases the most throughout the follow-up period. Other BPSD that increase in severity are eating disorders (GDS4:2,24 versus GDS7:1,86; p<0,05), agitation and aggression (GDS4:2,80 versus GDS7:3,18; p>0,05), anxiety (GDS4:1,71 versus GDS7:1,98; p>0,05) and wandering

(GDS4:1,45 versus GDS7:2,37;  $p>0,05$ ). Irritability remains stable (GDS4:2,74 versus GDS7:2,41;  $p>0,05$ ). Delusions (GDS4:1,28 versus GDS7:0,33;  $p>0,05$ ), hallucinations (GDS4:0,75 versus GDS7:0,50;  $p>0,05$ ), depressive symptoms (GDS4:1,99 versus GDS7:0,50;  $p>0,05$ ), disinhibition (GDS4:0,98 versus GDS7:0,56;  $p>0,05$ ), elation (GDS4:0,47 versus GDS7:0,49;  $p>0,05$ ), sleep disorders (GDS4:1,51 versus GDS7:1,72;  $p>0,05$ ) tend to decrease.

There is significant correlation ( $P<0.05$ ) between apathy and cognitive status, dementia severity, motor disorders functionality, global cortical atrophy and hippocampal atrophy.

### Survival study

In the univariate analysis, patients with moderate-severe dementia and hypertension had greater survival rates ( $p<0.05$ ), so did patients without smoking history ( $p<0.05$ ).

In the multivariate analysis; age, hypertension, smoke history, motor disorders and functionality impact independently ( $p<0.05$ ) in survival rates of patients with moderate-severe dementia.

### Conclusion

1. BPSD in moderate to severe dementia follow an heterogeneous course.
2. As disease progresses in moderate-severe stages; apathy, agitation and aggression, wandering and eating disorders worsen.
3. From moderate stages onwards, apathy becomes outstanding among other BPSD.
4. Depressive symptoms diminish as disease progresses, whereas apathy, as mentioned above, increases.
5. Dementia stages GDS 5 and GDS6 are crucial in the progression of some BPSD.
6. As dementia worsens and cognitive status deteriorates, prevalence of apathy increases.

7. There is no association between apathy and other BPSD presence.
8. Apathy is the only neuropsychiatric symptoms correlated with global cerebral atrophy and hippocampal atrophy measured by MRI.
9. Women with moderate-severe dementia have a slower disease progression, but they eventually reach a higher severity.
10. There are significant differences between sexes with regards to BPSD severity, mostly in severe stages.
11. In moderate to severe dementia, men have higher mortality than women.
12. Age, hypertension, smoke history, motor disorders and functionality have an independent significant influence on survival rates of patients with moderate-severe dementia.
13. BPSC presence, excluding wandering, does not affect survival in patients with moderate to severe dementia.

# ***I. Introducción***

# INTRODUCCIÓN

## LA DEMENCIA.

### Definición

El vocablo demencia procede del latín *dementia* y alude a “falta de razón”. Etiológicamente se compone de dos palabras: *de* que significa “alejado” y *mens* que significa “mente”.

La demencia es un síndrome originado por una enfermedad del cerebro, generalmente de naturaleza progresiva y crónica, en la que existen déficits de múltiples funciones corticales superiores (memoria, pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, aprendizaje, lenguaje y juicio). Éste déficit cognitivo se acompaña por lo general, y ocasionalmente va precedido, de un deterioro en el control emocional, del comportamiento social y/o de la motivación. Este síndrome se presenta en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad vasculocerebral y en otras condiciones que afectan al cerebro de forma primaria o secundaria (World Health Organisation. ICD-10. 1992).

Las formas más frecuentes de demencia son la Enfermedad de Alzheimer (EA) (que representa el 60- 70% de los casos de demencia), la demencia vascular (DV), la demencia mixta (EA y DV), la demencia por cuerpos de Lewy (DCL), la demencia de la Enfermedad de Parkinson (DEP) y la demencia frontotemporal (DFT).

### Epidemiología de la demencia

La Organización Mundial de la Salud estimó que en el año 2005 el 0,379% de las personas a nivel mundial tendrían demencia y que la prevalencia aumentaría hasta un 0,441% en 2015 y hasta un 0,556% en 2030.

La cantidad de personas, a nivel mundial, afectadas de demencia era de 24 millones de personas en el año 2005, estimándose un aumento a 40 millones en 2020 y hasta los 81 millones en 2040; asumiendo que no se produzcan cambios en la mortalidad, ni se desarrollen estrategias efectivas de prevención o tratamiento curativos (Ferri y cols., 2005; Brookmeyer y cols., 2007).



Destacar que la prevalencia de demencia es diferente en relación a la edad, sexo y zona geográfica. Las tasas de prevalencia de demencia se incrementan a medida que lo hace la edad (Ferri y cols., 2005), son mayores en mujeres que en hombres (Di Carlo y cols., 2002) y son menores en regiones del mundo en vías de desarrollo, como África y el sur de Asia; encontrándose el 60% de la población con demencia en países desarrollados (Chandra y cols., 2001; Ferri y cols., 2005). La diferencia en la prevalencia de estas áreas geográficas podría ser debida a una esperanza de vida menor en estas regiones, diferente nivel de exposición a factores de riesgo medioambientales, menos prevalencia de enfermedad cardiovascular y dislipemia en estas regiones, distintos factores genéticos y a una mayor sensibilidad en el diagnóstico de los casos leves de demencia en las áreas geográficas de mayor riqueza económica (Chandra y cols., 2001; Hendrie y cols., 2001; Ferri y cols., 2005).

Se estima que el incremento de la prevalencia en los años próximos será desigual en los diferentes países (Ferri y cols., 2005). Se calcula que esta tasa de incremento será de tres a cuatro veces mayor en países en vías de desarrollo en comparación con los países desarrollados; siendo India, China, los países del sudeste asiático y los países del este del Pacífico los lugares en los que se producirá el mayor incremento de prevalencia (Ferri y cols., 2005), destacándose en algunos estudios también el incremento de la prevalencia en África (Wimo y cols., 2004).

En E.E.U.U. la tasa de prevalencia de la EA se encontraba en un 1,6% en el año 2000 en la población comprendida entre los 65-74 años, apreciándose un incremento progresivamente acelerado de la prevalencia a mayor edad, afectando a un 19% de personas en el grupo de edad de 75 a 84 años y hasta a un 42% de personas en el grupo etario de mayores de 84 años (Hebert y cols., 2003).

En Europa, el *European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia* (EURODEM), estudio multicéntrico europeo (cuyo objetivo era obtener estimaciones específicas distribuidas por edad y sexo sobre la prevalencia global de demencia, y estudiar las diferencias transaccionales) en el que parte de la muestra era española, estimó la prevalencia de demencia en 2013 en los diferentes grupos de edad: de 60 a 64 años la prevalencia es del 0,6%, entre los 65 y los 69 años la prevalencia es del 1,6%, entre 70 y 74 años, la prevalencia es del 3,5%, entre los 75 y los 79 años, la prevalencia de demencia es del 7,4%, entre la franja de edad de 80 y 84 años es de 15,7%, entre los 85 y los 89 años la prevalencia es del 26,2%, entre los 90 y los 94 años es del

41,0% y en mayores de 95 años la prevalencia es mayor del 46,3% (<http://www.cordis.europa.eu>).

## Clasificación

Existen diversos sistemas clasificatorios de las demencias, ej., según su etiología (demencias primarias/ demencias secundarias), según el síndrome clínico (demencia cortical/ subcortical/ mixta), etc. Una de las clasificaciones más conocidas y empleadas a nivel internacional son las procedentes del DSM-IV TR (detallada posteriormente) y CIE-10.

Según el Manual para el Diagnóstico de las enfermedades Mentales publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría en su cuarta edición, que fue el utilizado en la investigación que sustenta la presente tesis, las demencias se pueden clasificar en los siguientes tipos (DSM-IV TR, APA,1995):

- Demencia tipo Alzheimer.
- Diferencia demencia tipo Alzheimer de origen temprano, si ésta comienza antes de los 65 años, y de origen tardía, si aparece después de los 65 años.
- Demencia vascular.
- Demencia debida a otras enfermedades médicas.
- Demencia debida a enfermedad por VIH.
- Demencia debida a enfermedad de Parkinson.
- Demencia debida a enfermedad de Huntington.
- Demencia debida a enfermedad de Pick.
- Demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- Demencia debida a...(indicar enfermedad médica no enumerada antes como por ej.: hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral, deficiencias de vitaminas, irradiación cerebral).

En la reciente edición del Manual para el Diagnóstico de las enfermedades Mentales publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría, DSM-5, se ha modificado

sustancialmente sus criterios con respecto a la versión anterior. Se introduce el concepto de ‘trastorno neurocognitivo’, que ocupa el lugar de los ‘trastornos mentales orgánicos’ de ediciones anteriores. Así, los trastornos neurocognitivos se dividirán en tres categorías: delirium, trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor. Diferenciándose el trastorno neurocognitivo menor del mayor en función de la intensidad de los síntomas y su repercusión en la funcionalidad del paciente (López Álvarez y Agüera, 2015)

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

### Antecedentes históricos

Fue el Dr. Alois Alzheimer, psiquiatra y anatomopatólogo alemán, quien en 1907, describió el primer caso de lo que posteriormente se conocería como enfermedad de Alzheimer tras las observaciones de una de las pacientes, Auguste Detter, ingresada en el hospital psiquiátrico de Frankfurt (Alemania). La paciente de 51 años de edad padecía un abigarrado y extraño cuadro caracterizado por la presencia de síntomas psicóticos (alucinaciones e ideas delirantes de contenido celotípico hacia su marido), alteraciones conductuales (explosiones de ira) que posteriormente dieron paso a problemas cognitivos (incapacidad para la comprensión y expresión del lenguaje, alteración de la memoria de corto y medio plazo) y desorientación temporo espacial (Berrios, 1995).

Esta clínica recordaba a las alteraciones observadas en algunos pacientes ancianos.

El estudio anátomo-patológico de esta paciente fue realizado por Alois Alzheimer; siendo éste el trabajo seminal del que surgirían numerosas investigaciones posteriores sobre este cuadro. La enfermedad descrita anteriormente, conocida como “demencia presenil”, fue denominada “Enfermedad de Alzheimer” por el psiquiatra Emil Kraepelin en el 1910. Fue este mismo psiquiatra quien describió los síntomas y dio entidad nosológica a las alteraciones clínicas y hallazgos anátomo-patológicos (ovillos neurofibrilares y placas seniles) encontrados por A. Alzheimer (Berrios, 1995).

Entre las investigaciones pretéritas cabe destacar las realizadas por el grupo de Newcastle en la década de los 50 y 60. Ellos estudiaron de forma rigurosa casos de demencia senil y observaron los mismos hallazgos anátomo-patológicos que los descritos previamente por el Dr. Alzheimer en la demencia presenil o EA. Estos hallazgos llevaron a desacreditar los conceptos de demencia presenil y senil, y a reconocer el predominio de la Enfermedad de Alzheimer entre las causas más frecuentes de demencia en ancianos; pasando a denominarse ambas formas de demencia “Demencia de tipo Alzheimer o Enfermedad de Alzheimer” (Martín- Carrasco, 2006).

## Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer

La EA, según todos los estudios, es el tipo de demencia más frecuente (Lovestone, 2009).

La prevalencia de la EA es del 5% en pacientes con más de 65 años, doblándose esta prevalencia cada 5 años hasta llegar al 20-30% en pacientes con más de 85 años. (Martín- Carrasco, 2006).

Como se mencionaba previamente, dado el aumento de la longevidad de la población, se estima un incremento importante del número de pacientes con EA, lo que supondría un problema tanto en la previsión de cuidados como en los costes de los mismos. En Reino Unido, el gasto ocasionado por la EA se cifra en 7-14 billones de libras esterlinas al año, superando al coste de otras enfermedades, como el cáncer o el infarto agudo de miocardio. El coste que conlleva la demencia se incrementa con la gravedad de ésta (Lovestone, 2009).

## Características clínicas

El comienzo de la EA suele ser a partir de los 40 años, siendo más frecuente en población anciana; elevándose de forma exponencial la presencia de la misma en personas mayores de 75 años. Más frecuente en mujeres que en hombres con una razón de 2-3: 1, salvo en los casos de EA de origen temprano donde esta proporción se iguala.

Dependiendo de la edad de debut de la EA se distingue entre: enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano (ocurre en pacientes menores de 65 años, de transmisión autosómica dominante) y enfermedad de Alzheimer de origen tardío (presente en sujetos mayores de 65 años). Las características clínicas y anátomo-patológicas son muy similares, pero algunas investigaciones recientes señalan que la prevalencia, incidencia y persistencia de los SPCD son más bajos en la EA de comienzo temprano, siendo el patrón de comportamiento de los SPCD similar tanto en la EA de comienzo tardío como en la EA de comienzo temprano (Lovestone, 2009). Aunque, estudios recientes discrepan de dicha aseveración, refiriendo que las alucinaciones, ansiedad y depresión podrían mostrar un comportamiento diferente (Tanaka y cols., 2015), encontrándose también, en otros estudios diferencias en la prevalencia de delirios (menor en EA de comienzo temprano) y en la presencia de alteraciones en la conducta alimentaria (mayor en este grupo) (Van Vliet y

cols., 2012; Mushtaq y cols., 2016). También se aprecian diferencias neurológicas en la EA de inicio temprano como mayores problemas en el lenguaje y en la disfunción visoespacial; y en las pruebas de imagen como una mayor afectación de la sustancia gris del lóbulo parietal a nivel bilateral y del cíngulo posterior (Tanaka y cols., 2015).

La evolución clínica de la enfermedad suele ser lenta e insidiosa, lo que facilita que en las fase prodrómica pase desapercibida con relativa frecuencia entre los médicos y familiares, máxime cuando a pesar de la alta prevalencia de esta enfermedad en edades avanzadas no se suele realizar un screening de rutina de las funciones cognitivas.

Se pueden distinguir tres fases en el proceso de *evolución* de la enfermedad. Éstas indican un aumento de la gravedad de la EA, la cual se puede medir usando diversas escalas, entre ellas, *Clinical Dementia Rating* (CDR) y *Global Deterioration Scale* (GDS) (detalladas posteriormente en el apartado de metodología):

- a) Fase inicial o estadio I: tiene un periodo de evolución habitual de 2-3 años, caracterizada por déficit de aprendizaje con memoria implícita más o menos conservada, topognosia, anomia discreta y disminución de la fluidez verbal, pérdida de insight, falta de iniciativa, pudiendo haber comorbilidad psiquiátrica (depresión, ansiedad, ideas delirantes). Que correspondería a un estadio de gravedad CDR 1/ GDS3.
- b) Fase intermedia o estadio II: coincide con una evolución de la enfermedad de aproximadamente 10 años. En esta fase, hay un proceso más rápido de deterioro intelectual, aparece la desorientación y los síntomas neurológicos focales: grasping, froping, rigidez espástica, deambulación e inquietud. Aparece también apraxia constructiva, afasia mixta, acalculia, déficit del pensamiento abstracto, alteración de la evocación reciente y remota. Que correspondería a un estadio de gravedad CDR 2/ GDS4 y GDS5.
- c) Fase terminal o estadio III: desorientación temporo-espacial grave, aparecen ecolalias, palilalias, logloclonia, asomatognosia, hipertonia, conductas de imantación, reflejos primitivos, rigidez en las extremidades, posturas de flexión, pérdida de masa corporal importante. En fases avanzadas la apatía es una constante y revierte gran gravedad, pudiendo estar ausentes otros SPCD. Correspondiente a un estadio de gravedad CDR 3/ GDS6 y GDS7.

La duración media de la evolución de la enfermedad es de 8 años, aunque hay pacientes que pueden sobrevivir hasta 20 años después del diagnóstico.

Existen factores que se han identificado con una evolución más rápida y agresiva de la EA, éstos son: nivel de educación (Conde- Sala y cols., 2013), género, etnia, presencia de afasia, delirios, alucinaciones, síntomas extrapiramidales (Lovestone, 2009).

Dentro de la variabilidad sintomática presente en la enfermedad de Alzheimer se pueden destacar las siguientes manifestaciones clínicas:

- Alteraciones cognitivas: cambios cognitivos que difieren en tipo y cantidad de los esperados como consecuencia del envejecimiento normal.
- Amnesia: es un síntoma invariable y temprano de la EA. Puede manifestarse con déficits episódicos, semánticos y visoespaciales. Típicamente se pierde la memoria para eventos recientes, los cuidadores pueden plantear la existencia de una buena capacidad amnésica basada en la proliferación de los recuerdos remotos. Conforme avanza la enfermedad se pierden los éstos. El déficit neuropsicológico primario en la EA se encuentra en la codificación y almacenamiento de recuerdos, lo que implica, a diferencia de otras demencias, que los pacientes van a tener una mayor dificultad o incluso una incapacidad para recordar información aprendida recientemente, aún con pistas amnésicas.
- Afasia: habitualmente poco presente al inicio de la enfermedad, si bien hay formas atípicas de enfermedad de Alzheimer cuyas primeras manifestaciones clínicas son afásicas (no todos los procesos neurodegenerativos inicialmente afásicos son demencias frontotemporales), se acentúan con la evolución de ésta. En estadios finales se aprecia la presencia de perseveraciones, ecolalias, disminución de la fluencia y ausencia de verbalizaciones. La presencia de afasia temprana se relaciona con un declinar más rápido de la enfermedad (O'Hara y cols., 2002).
- Apraxia: al inicio de la enfermedad son de carácter ideomotor. En el curso de la enfermedad se afecta la realización de tareas motoras, ocasionando un empobrecimiento en el autocuidado y un incremento del riesgo de autolesión no voluntaria.
- Agnosia: predomina la prosopagnosia y la autoprospagnosia.

- Síntomas conductuales y psicológicos: entre los que se encuentran la presencia de ideas delirantes, alucinaciones, ansiedad, depresión, apatía, agitación, agresividad, irritabilidad, euforia, desinhibición, conducta motora anómala, alteración del patrón del sueño y de las conductas alimentarias (International Psychogeriatric Association, 1999). La presencia de los mismos, en especial de los síntomas psicóticos, la agresividad, agitación (Peters y cols., 2015) y la apatía (Selback y cols., 2014), se han relacionado con la progresión de la demencia; y la pérdida de funcionalidad de los pacientes con demencia (López y cols., 1999; Haupt y cols., 2000; Starkstein y cols., 2006). La presencia de SPCD también se ha relacionado con la disminución de la supervivencia aún en ausencia de relevancia clínica significativa (Peters y cols., 2015).
- Alteración funcional: En un proceso neurodegenerativo la alteración funcional tiende a acompañar al declive cognitivo aunque hay sólo una modesta correlación entre la pérdida de la cognición y la pérdida de la funcionalidad, siendo la edad el mejor predictor de pérdida de funcionalidad (Lovestone, 2009). La presencia de quejas amnésicas importantes en ausencia de un deterioro funcional congruente debe hacer sospechar la presencia de un cuadro donde se sobrevaloren los fallos amnésicos (Berthier y Dávila., 2010), como en los casos de pseudodemencia depresiva o de pseudodemencia histérica. Primero se pierde la habilidad para realizar funciones instrumentales, más complejas, y posteriormente se pierde la capacidad para realizar funciones básicas. Existen escalas específicas para valorar el funcionamiento de las actividades básicas y de las actividades instrumentales de la vida diaria. También se están intentando desarrollar instrumentos que valoren las actividades avanzadas de la vida diaria. La presencia de la pérdida de función obliga a pensar en necesidades de cuidado, así como en la necesidad de medidas para mantener la seguridad del paciente.

## **Etiopatogenia**

### **Neuroquímica**

En la EA existe una pérdida de neuronas colinérgicas importantes en el núcleo de Meynert (hipótesis colinérgica) (Francis y cols., 1999), también existe pérdida reseñable de neuronas noradrenérgicas presentes en el núcleo (locus) coeruleus, pérdida de neuronas serotoninérgicas en el núcleo del rafe (Lyness y cols., 2003) y disfunción del sistema



dopaminérgico, con presencia de alteración de los receptores de dopamina (DA) de la vía mesolímbica (Mitchell y cols., 2011). Hay evidencia también de la presencia de déficits de neuronas glutamatérgicas (Hattori y cols., 2002).

### **Biología molecular y formación del beta- amiloide**

El  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) surge como resultado del metabolismo de una proteína mayor, la proteína precursora del amiloide (PPA) es una glicoproteína que forma parte de la membrana celular, codificada por un gen presente en el cromosoma 2. La PPA es metabolizada por la acción de alfa, beta y gamma-secretasas, por dos vías metabólicas. En la primera interviene la alfa- secretasa y en la segunda intervienen, de forma sucesiva la beta (codificada por el gen BACE I) y gamma- secretasa. De la acción de éstas se origina un péptido  $\beta$ -amiloide de cadena corta que, a su vez puede encontrarse en tres formas: péptido  $A\beta_{41}$ ,  $A\beta_{42}$  y  $A\beta_{43}$ , relacionándose las dos últimas formas de modo directo con la EA. La  $A\beta_{42}$  y  $A\beta_{43}$  tienen capacidad neurotóxica y fibrinogénica; y cuando se agregan acumulaciones de estas formaciones se producen las placas amiloideas (Martín Carrasco, 2006). Esta agregación está estimulada por la presencia de iones de cobre y zinc (Sampsons y cols., 2014).

La hiperfosforilación de la proteína tau, por activación de la vía de las caspasas debido al depósito de  $\beta$ A, hace que la proteína tau sea insoluble, depositándose en el interior de las neuronas; favoreciendo la formación de ovillos neurofibrilares. Esta proteína, junto con otras como la ubiquitina, forma el núcleo de los ovillos neurofibrilares, asociándose, también, con la muerte neuronal (Martín Carrasco., 2006).

### **Factores de riesgo**

#### **Factores genéticos**

En las formas de EA de comienzo temprano existe un tipo de herencia autosómica dominante (AD). Se ha relacionado, principalmente, con: a) alteración en el cromosoma 21 (se han descrito muchas mutaciones, destacando la mutación que codifica el gen BACE, la mutación del gen que codifica la PPA (posición 717 cambio de una valina por una isoleucina), mutación del gen que codifica una gamma-secretasa (lo que favorece el aumento de proteína  $A\beta_{41}$ ) (Selkoe y cols., 2002); y b) mutación en el cromosoma 1 y 14 en genes que codifican la proteína presenilina 1 y 2 (Selkoe y cols., 2002).

En las formas tardías de EA, una de cada tres personas afectadas de EA tiene historia familiar de esta enfermedad. Los antecedentes familiares se han relacionado con la variación genética del gen APOE, específicamente la variación APOEε4, la cual incrementa el riesgo de sufrir EA en personas mayores de 65 años; existiendo un riesgo cuatro veces mayor (en comparación con sujetos sin APOEε4) para los portadores heterocigotos y diez veces mayor para los homocigotos. Se desconoce el mecanismo exacto del aumento de riesgo en portadores del gen APOEε4 pero se ha relacionado con: un aumento de los niveles de colesterol, aumento de la agregación y disminución del aclaramiento de la proteína βA, aumento de la fosforilación de proteína tau y afectación de la plasticidad sináptica neuronal (Lovestone, 2009).

Se han relacionado, mediante estudios de asociación, algunos fenotipos de la EA con alteraciones genéticas presentes en los cromosomas 2, 6 y 21; por ejemplo, la EA que aparece junto con síntomas psicóticos (posible subtipo más agresivo de la EA), (DeMichele- Sweet y Sweet, 2010; Emanuel y cols., 2011).

### **Factores ambientales**

Traumatismos craneoencefálicos (TCE) con pérdida de consciencia y TCE repetidos con/sin pérdida de consciencia se han asociado a un riesgo 1,6 veces mayor de EA (Lovestone, 2009). Los datos anatomopatológicos de la encefalopatía traumática múltiple informan de hallazgos similares pero no idénticos a las que presenta la EA, pudiendo presentar sintomatología parecida. La constatación del constructo de la encefalopatía traumática múltiple podría ayudar a explorar mejor la aparición de los hallazgos anatomopatológicos, aunque se podría encontrar que casos previamente considerados como enfermedad de Alzheimer idiopática son en realidad esta segunda enfermedad (Omalu, 2014).

### **Factores vasculares**

La HTA, arteriosclerosis, tabaquismo, obesidad se asocian a EA (Prince y cols., 1999; Tsuchihashi y cols., 1999) aunque otros estudios no encuentran asociación.

La combinación de depresión e HTA aumenta el riesgo del declive cognitivo y el riesgo (2,5 mayor) de progresión a EA (Kohler y cols., 2010). Sin embargo, en la actualidad existen dudas acerca de si los SPCD en general o cada uno de ellos en particular son

epifenómenos que señalan un mayor riesgo de evolución a demencia o si son auténticos factores de riesgo para el desarrollo de demencia.

El tabaquismo en la edad media de la vida se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EA y DV, en ambos sexos y en los diferentes grupos raciales, tras un consumo habitual de dos décadas de evolución (Rusanen y cols., 2011).

El papel de todos estos factores de riesgo y su relación con la EA varía dependiendo del sexo y del factor en concreto (Tschannz y cols., 2013).

### **Diabetes Mellitus**

Estudios epidemiológicos han mostrado la relación entre EA y DM (Gasparini y cols., 2002) en probable relación con el aumento de enfermedad vascular secundaria a la DM, en relación con la resistencia a la insulina (involucrada en el metabolismo de la PPA y fosforilación de la proteína tau) (Solano y cols., 2000) y, en estudio, posibles alteraciones genéticas comunes.

La combinación de depresión y/o apatía más DM aumenta el riesgo de desarrollar demencia (Kohler y cols., 2010).

### **Hipercolesterolemia**

Estudios epidemiológicos asocian los niveles altos de colesterol sérico con una mayor sensibilidad para la EA (Kivipelto y cols., 2001; Notkola y cols., 1998).

Los niveles de proteína  $\beta$ A cerebral, tanto *in vitro* como *in vivo*, son dependientes de los niveles de colesterol (Mizumo y cols., 1999). Cómo actúa el colesterol sérico a nivel cerebral permanece desconocido a pesar de las investigaciones al respecto. Existen hipótesis que relacionan la formación de  $\beta$ A con los niveles de colesterol (McGuinness y cols., 2010):

- In vitro, los niveles altos de colesterol se relacionan con niveles bajos de activación de la vía alfa para la metabolización de la PPA (vía no amiloidogénica).
- Relación con el APOE $\epsilon$ 4, el cual actúa como un transportador del colesterol en el cerebro. Éste se une directamente al  $\beta$ A e influye en su fibrinogénesis

(favoreciendo la formación del  $\beta$ A fibrilar y disminuyendo la depuración del  $\beta$ A *in vivo* e *in vitro*).

- Estudios de asociación relacionan la EA con genes que codifican la clusterina que junto con el APOE $\epsilon$ 4 es la principal apolipoproteína del cerebro.
- El aumento de colesterol sérico se relaciona con el aumento de demencia vascular. Asimismo, la hipercolesterolemia aumenta el riesgo de ACV y ésta el riesgo de demencia vascular.

### **Género**

Las mujeres tienen más riesgo de sufrir EA, hecho que se ha relacionado con el aumento de la longevidad y con factores hormonales.

Las hormonas sexuales, estrógenos y andrógenos, tienen función neuroprotectora (Pike, 2017). Los estrógenos disminuyen la toxicidad producida por amiloide (Tschannz y cols., 2013). Se hipotetiza que probablemente las acciones de los estrógenos durante el desarrollo temprano puedan conferir cierta vulnerabilidad al cerebro femenino para el desarrollo de EA en fases avanzadas (Pike, 2017).

### **Inflamación**

Se ha confirmado una menor prevalencia de EA en pacientes que tomaban durante largos periodos de tiempo AINES, relacionándose éstos con cambios en la formación de PPA. No con todos los AINES se observa esta relación; sí con ibuprofeno (Lovestone, 2009).

### **Educación**

Existen controversias en este tema aunque estudios epidemiológicos concluyen que la educación ejerce protección sobre el riesgo de sufrir EA (Letenneur y cols., 1999). Otros estudios relacionan, por el contrario, el alto nivel de educación con estadios de demencia más grave. Este hecho ha sido explicado mediante la *hipótesis de la reserva cognitiva* que señala que en pacientes con alto nivel educativo se retrasaría la manifestación clínica de la enfermedad por la puesta en marcha de más mecanismos de compensación de los déficits. Esto contribuiría a que en el momento del diagnóstico la gravedad sería mayor (Mayor y cols., 2008; Sala- Conde, 2013).

## Otros

- Dieta: se han relacionado dietas ricas en vitamina C, E y ácidos grasos omega 3 con un posible efecto protector de la enfermedad de Alzheimer (Zandi y cols., 2002). Por el contrario, dietas ricas en colesterol se han asociado con un incremento del riesgo de EA (Lovestone, 2009).
- Enfermedades psiquiátricas: anormalidades en las funciones cerebrales incrementan la susceptibilidad a la neurodegeneración tipo EA (Zahodne y cols., 2015).
- Factores vitales estresantes: la muerte de un padre en la infancia, la muerte de una madre en la adolescencia (Norton y cols., 2009) o el cuidar de un cónyuge con EA, son factores que incrementan el riesgo de desarrollar EA, sobre todo si el nivel cultural es menor (Morceri y cols., 2001). Existen controversias en este campo.

En resumen, la EA es el resultado final de un proceso patogénico que incluye un proceso aberrante amiloideo, cambios en el metabolismo lipídico, hiperfosforilación de la proteína tau, disfunción vascular, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial y del retículo endoplasmático, disregulación neurotrófica, disregulación en la señalización de leptina, alteración en los procesos de coagulación (fibrina) y procesos mediados por otros innumerables genes asociados a la EA (Xiao-Ling y cols., 2014).

## Evolución

El 30-70% de los pacientes con EA progresan de forma lenta (disminución menor de 1,5 puntos en el Mini-Mental State Examination [MMSE] por año) (Conde- Sala y cols., 2013; Tschanz y cols., 2013; Leoutsakos y cols., 2015). Las tasas de progresión no son constantes en el curso de la EA, siendo típicamente más lentas al inicio de la enfermedad (Xie y cols., 2009).

El 25% de los pacientes con EA evolucionan hasta el estadio más grave (Rabins y cols., 2013). Si no fallecen antes de comorbilidades médicas o como consecuencia de la iatrogenia farmacológica.

Se han relacionado algunos factores con la diferente evolución de la EA que se mencionan a continuación:

- La edad de comienzo de la EA (evolución más rápida si se inicia en menores de 80 años y mayores de 87 años) (Tschanz y cols., 2011; Gaugler y cols., 2014), mostrándose los mismos resultados cuando se controla la presencia del APOEε4 (Adak y cols., 2004).
- El sexo femenino también se relaciona con una mayor velocidad de progresión de la EA (Tschanz y cols., 2011).
- APOEε4: existen datos contradictorios sobre la relación del alelo APOEε4 y su influencia en la evolución de la EA (ser portador del alelo APOEε4 incrementa el riesgo de evolución de la EA (Martins y cols., 2005) versus no relación con la evolución a mayor severidad (Tschanz y cols., 2011)).
- La presencia de SPCD se relaciona con la progresión de la EA, concretamente la presencia de: psicosis (Canevelli y cols., 2013; Zahodne y cols., 2015; Peters y cols., 2015), la agitación y agresividad (Peters y cols., 2015), la apatía (Starkstein y cols., 2006; Selback y cols., 2014) y, en menor medida, de depresión (Zahodne y cols., 2015). Los SPCD incrementan el empeoramiento funcional del paciente (Garre- Olmo y cols., 2010), son predictores de la rápida institucionalización del paciente (Dillon y cols., 2013), disminuyen la calidad de vida del paciente (Steinberg y cols., 2014) y suponen una sobrecarga para los cuidadores.
- Hipertensión arterial (HTA), fibrilación auricular (FA), infarto agudo de miocardio (IAM) (Mielke y cols., 2007; Tschanz y cols., 2013) aunque en otros estudios no se asocian a la evolución (Regan y cols., 2006).
- El peor estado de salud a nivel basal se relaciona con mayor riesgo de evolución a EA severa (Tschanz y cols., 2011).
- Otros factores relacionados con la progresión individual de la EA están relacionados con las características del cuidador (un cuidador cercano se relaciona con una progresión más lenta y la presencia de un cuidador con notables rasgos neuróticos se relaciona con una progresión más rápida (Norton y cols., 2009) y del entorno (un ambiente de cuidado donde se favorezca la

estimulación cognitiva del paciente se relaciona con una progresión más lenta) (Treiber y cols., 2011).

- Educación: existen datos contradictorios en los diferentes estudios (alto nivel de educación y relación con rápida evolución (Stern y cols., 1999; Conde- Sala y cols., 2013) versus alto nivel de educación y lenta evolución (Rabins y cols., 2013; Leoutsakos y cols., 2015).
- La alta funcionalidad a nivel basal se ha relacionado con un declive cognitivo lento (Stern y cols., 1999; Scarmeas y cols., 2006).

Leoutsakos y cols. (2015) proponen cuatro tipos diferentes de evolución de la EA, obtenidos de la aplicación del *Modelo Mixto de Crecimiento* (teniendo en consideración los distintos factores de riesgo mencionados anteriormente). La clase 1 abarcaría al 73% de los pacientes con EA y se caracteriza por una evolución lenta de la enfermedad; la clase 2 incluiría al 8% de los pacientes con EA y se caracteriza por un rápido progreso de la enfermedad; clase 3 incluiría al 11% y muestra un lento declive al inicio (1-2 años) pero posteriormente presenta un declive muy marcado; y por último, la clase 4 incluiría el 8% de la población de pacientes con EA donde se produce un declive escalonado más rápido que en la clase 1 pero menor que en las clases 2 y 3. Este modelo evolutivo coincide con las investigaciones previas.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la EA es fundamentalmente clínico, la neuroimagen es utilizada para excluir otras patologías y/o mejorar el diagnóstico; estableciéndose el diagnóstico de certeza tras el estudio anatomopatológico. (Lovestone, 2009).

### Criterios diagnósticos:

En vida del paciente y antes de la aparición de los criterios de Dubois y cols. (2007) se podía hablar como máximo de una enfermedad de Alzheimer probable. El diagnóstico definitivo de la EA se realizaba tras el estudio postmortem, si bien es importante, que previamente hayan existido características clínicas compatibles con EA.

En 1984, el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* consensuaron los primeros criterios NINCDS-

ADRDA, los cuales fueron muy utilizados tanto en la práctica clínica como en la investigación. Existe correlación entre éstos y hallazgos neuropatológicos encontrados postmortem (Schneider y cols., 2013). La sensibilidad es del 96% aproximadamente y la especificidad es del 61% (López y cols., 1999).

Los criterios NINCDS-ADRDA (McKhann y cols., 1984) se detallan aquí porque fueron los utilizados para la investigación en la que se basa la presente tesis. Son los siguientes:

1. Criterios para el diagnóstico clínico de *enfermedad de Alzheimer probable*:

- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el mini-examen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con test neuropsicológicos.
- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
- No alteración del nivel de conciencia.
- Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.

2. Apoyan el diagnóstico de *enfermedad de Alzheimer probable*:

- Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia).
- Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales.
- -Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si se obtuvo confirmación anatomopatológica.
- -Pruebas complementarias de líquido cefalorraquídeo normal, EEG normal (en las determinaciones estándar) o con alteraciones inespecíficas (como incremento de la actividad de ondas lentas), y atrofia cerebral en TAC (objetivándose progresión de la misma en observación seriada).



3. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de *enfermedad de Alzheimer probable*, tras excluir otras causas de demencia:

- Mesetas en la progresión de la enfermedad.
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se encuentran en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha.
- Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
- TAC cerebral normal para la edad del paciente.

4. Aspectos que convierten el diagnóstico de *enfermedad de Alzheimer probable* en incierto o improbable:

- Instauración brusca o muy rápida.
- Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución.
- Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.

5. Diagnóstico clínico de *enfermedad de Alzheimer posible*:

- Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”.
- Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia.

- En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

6. Criterios para el diagnóstico de *enfermedad de Alzheimer definitiva*:

- Criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable”, y
- Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

Los avances en neurociencias en estos últimos años han permitido corregir algunos de los aspectos originales de esa primera clasificación NINCDS- ADRDA. De este modo, en los últimos años se han publicado dos conjuntos de criterios que han supuesto un avance en el diagnóstico de la demencia y la EA. Son los denominados criterios de Dubois y cols. publicados en el 2007 (siendo éstos específicos para el diagnóstico de EA), y la actualización de los criterios NINCDS-ADRDA (para el diagnóstico de demencia general y específicamente el diagnóstico de la EA), que fueron revisados por McKhann en 2011 y constituyen ahora los denominados criterios NIA-AA (López- Álvarez y Agüera Ortiz, 2015).

1. Según criterios NIA-AA (McKhann y cols., 2011), se diagnostica *demencia* cuando hay síntomas cognitivos o conductuales que:

- Interfieren con la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades habituales .
- Suponen un deterioro con respecto a los niveles de rendimiento y funcionamiento previos.
- No se explican por la presencia de un delirium o de un trastorno psiquiátrico mayor.
- Se detectan y diagnostican por la combinación de la historia clínica obtenida en la entrevista con el paciente y un informador que lo conoce, y la valoración objetiva del estado mental, bien sea, una evaluación neuropsicológica formal o una evaluación cognitiva en la cabecera del paciente.
- La alteración cognitiva o conductual involucra al menos dos de los cinco siguientes aspectos: a) Capacidad alterada de adquirir y recordar nueva información; b) Alteración o cambios en el razonamiento, manejo de tareas

complejas o capacidad de juicio; c) Alteración de las capacidades perceptivas y visoespaciales; d) Alteración de las funciones del lenguaje; e) Cambio de personalidad o en el comportamiento.

2. Según los criterios NIA-AA (McKhann y cols., 2011), se diagnostica de *EA posible* si el paciente cumple los criterios NIA-AA para el diagnóstico de demencia y además:

- Presenta un curso atípico: comienzo súbito del deterioro o no existe un declive cognitivo lo suficientemente documentado.
- Presentación etiológicamente mixta: enfermedad cerebrovascular concomitante mediante una historia de ictus con relación al comienzo o al empeoramiento del deterioro, o la presencia de infartos múltiples o extensos o de una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca.
- Característica de demencia por cuerpos de Lewy.
- Evidencia de otra enfermedad neurológica o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación que pudiera tener un efecto sustancial en la cognición.

3. Se diagnostica de demencia debida a *EA probable*, si el paciente cumple los criterios NIA-AA de demencia y además tiene las siguientes características centrales:

- Comienzo insidioso.
- Historia bien definida de empeoramiento de la cognición mediante informe u observación.
- Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia clínica y en el examen clínico en unas de las categorías siguientes:
  - Presentación amnésica: los déficits deberían incluir deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo de información aprendida recientemente. También debería haber disfunción cognitiva, al menos, en otro dominio cognitivo.
  - Presentaciones no amnésicas: déficits en el lenguaje, alteración visoespacial o disfunción ejecutiva.

- El diagnóstico de demencia debida a EA probable debería no ser aplicado cuando: exista enfermedad cerebrovascular sustancial concomitante, existan características centrales de demencia por cuerpos de Lewy, existan características conductuales prominentes de la demencia frontotemporal, existan características prominentes de la variable semántica de la afasia progresiva primaria o de la variante no fluente/agramática de la afasia progresiva primaria, exista evidencia de enfermedad neurológica activa concurrente o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación que pudiera tener un efecto sustancial sobre la cognición.

4. Demencia debida a *EA probable con un nivel de certeza incrementado*:

- Demencia debida a EA probable con un declive documentado: evidencia de declive progresivo en evaluaciones subsiguientes, basada en la información de informadores y en los resultados de las pruebas de valoración cognitiva (evaluación neuropsicológica formal o exámenes estandarizados del estado mental).
- Demencia debida a EA probable en un portador de una mutación genética causante de EA (genes que codifican la APP, la presenilina 1 o la presenilina 2).

5. Demencia debida a *EA probable con evidencia de proceso etiopatológico* de EA (aunque no se aconseja el uso de estos biomarcadores de forma rutinaria):

- Biomarcadores del depósito de  $\beta A$ : niveles bajos de proteína  $\beta A_{42}$  en líquido cefalorraquídeo y/o positividad en la neuroimagen de amiloide en tomografía de emisión de positrones (PET).
- Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente: proteína tau ( $\tau$ ) elevada en el líquido cefalorraquídeo, tanto la proteína  $\tau$  total como la fosforilada; la captación disminuida de fluorodesoxiglucosa en el córtex temporoparietal en PET; y una atrofia desproporcionada en la neuroimagen de RMN en el córtex de los lóbulos temporales medio, basal y lateral y del parietal medio.

6. Demencia debida a EA posible con evidencia de proceso psicopatológico de EA:

- Esta categoría es para aquellos que cumplen con criterios de una demencia *no-EA*, pero que tienen evidencia de biomarcadores de proceso fisiopatológico de EA, o cumplen con los criterios neuropatológicos de EA.

#### 7. Demencia debida a EA fisiopatológicamente probada:

- El diagnóstico de demencia debida a EA fisiopatológicamente probada se aplicaría si el paciente cumple con los criterios clínicos y cognitivos para la demencia debida a EA descritos anteriormente y, además, el examen neuropatológico demuestra la presencia de patología de EA utilizando criterios ampliamente aceptados.

#### 8. Demencia improbablemente debida a EA:

- No cumple los criterios clínicos de demencia debida a EA.
- Cumple criterios de demencia debida a EA pero:
  - Existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo como la demencia por virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), demencia por enfermedad de Huntington, u otras que raramente solapan con la EA.
  - A pesar de cumplir los criterios clínicos de demencia EA posible, son negativos los biomarcadores tanto de  $\beta A$  como de lesión neuronal.

Existe consistencia en los resultados y el uso entre los criterios NINCDS-ADRDA, NIA-AA y los criterios del DSM-IV-TR, también utilizados en la práctica clínica e investigación.

### Anatomía patológica

Las lesiones características de la EA son las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares, aunque también pueden observarse otras alteraciones a nivel tisular. Muy importantes los estudios realizados por Corsellis, Braak y el grupo de Newcastle.

Existen criterios diagnósticos de la EA basados en los hallazgos anatomopatológicos, destacan los criterios diagnósticos de Braak y Braak (1991), Criterios CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) (1991) y los criterios NIA-Reagan.

### **Placas neuríticas**

Son depósitos extracelulares de amiloide (agregados de  $\beta$ - amiloide plegados en capas), rodeados de cambios neuríticos. Estas placas son visibles con la tinción de Rojo Congo y otras tinciones de plata como la de Nils (Lovestone, 2009). La molécula precursora de estos agregados es la proteína precursora amiloide (PPA).

Las placas han sido encontradas en áreas corticales del cerebro y también en el estriado y cerebelo (Lovestone, 2009).

Hay poca correlación entre el total de la densidad de placas y el estado cognitivo. El conteo de placas no es sensible de diferenciar entre envejecimiento normal y EA, si bien, éstas podrían indicar la presencia de un proceso patológico temprano (Martín-Carrasco, 2006).

### **Ovillos neurofibrilares**

Son característicos de la degeneración fibrilar. Están formados por filamentos helicoidales apareados, cuyo núcleo está compuesto por la proteína microtubular tau en un estado anormal de hiperfosforilación (Martín-Carrasco, 2006). Estos agregados se encuentran principalmente en el axón de las neuronas piramidales distorsionando la arquitectura de los microtúbulos y microfilamentos hasta impedir el flujo axonal y conducir a la muerte neuronal. También se pueden encontrar en las dendritas. Estos agregados son insolubles y visibles con tinciones de plata (ej.: tinción de Bielchowsky) (Lovestone, 2009).

Los ovillos se depositan primero en el córtex entorrinal, extendiéndose posteriormente a hipocampo, resto de lóbulo temporal mesial, lóbulo parietal y frontal, respetando cerebelo (Braak y cols., 1998).

Cuando se incrementa la formación de placas, el proceso de formación de ovillos se acelera de forma significativa.

### **Hilos de neuropilo**

Son estructuras filamentosas dispersas en el neuropilo que se forman de manera independiente de las placas seniles y de los ovillos neurofibrilares (Braak y cols., 1998).

### **Cuerpos de Hirano**

Son inclusiones citoplasmáticas, descritas por Hirano en el 1968, que se encuentran en muchas enfermedades neurodegenerativas, produciendo lesiones persistentes. Se caracterizan por la presencia de filamentos de actina y otras proteínas asociadas a la actina. Se encuentra principalmente en el hipocampo y aumentan con la edad. En la EA se observan también en el estrato piramidal (Muñoz y cols., 1993).

### **Degeneración granulovacuolar**

Presencia de restos granulosos en la célula neuronal que se encuentran en los procesos degenerativos seniles.

### **Cuerpos de Lewy**

Son inclusiones neuronales intracitoplasmáticas características de la DCL pero que también se han observado en una alta proporción en la EA, afectándose principalmente la amígdala.

### **Pérdida de sinapsis**

Como consecuencia de los cambios anatomopatológicos descritos se van produciendo disminución de las sinapsis y muerte celular, principalmente en los lóbulos temporal, parietal y frontal (Selkoe, 2002). Para compensar la pérdida de sinapsis se produce un aumento de las restantes, si bien, finalmente se produce muerte celular. Las sinapsis más afectadas son las colinérgicas.

### **Angiopatía amiloide**

Depósito de amiloide en paredes de arterias de mediano y pequeño calibre (Martín- Carrasco, 2006).

### **Neuroimagen**

Clásicamente la neuroimagen se ha usado para excluir otras patologías, no obstante en los últimos años es usada para mejorar el diagnóstico. Su uso para el screening, debido a la relación coste- efectividad, es altamente dudoso (Lovestone, 2009).

Los datos de neuroimagen más característicos de la EA son la atrofia cerebral general, caracterizada por un aumento de la longitud y anchura de los ventrículos laterales en TAC y RMN, y la disminución del volumen del hipocampo. Esta última alteración está presente en etapas tempranas de la enfermedad y podría constituir un marcador de progresión (Wolf y cols., 2001). La sensibilidad para la detección de EA a través de los cambios observados en el hipocampo con TAC y RMN es del 85% y la especificidad del 88%.

También se ha utilizado para ayudar al diagnóstico de esta enfermedad la neuroimagen funcional como el RMN- funcional, SPCE'T (menos sensible pero menos costoso) y el PET (Lovestone, 2009). El PET es más sensible que la RMN. En el PET- $\beta$ A el radiotrazador (Pittsburgh compuesto B (C-11 PIB), F-18 fluorodeoxiglucosa (FDG), etc.) se une a anticuerpos monoclonales dirigidos al  $\beta$ A-40 y  $\beta$ A-42. Otros radiofármacos novedosos para el PET de Amiloide son el Flobetapir y el Flobetapen. La sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico de EA es superior al 90% (Matsuda e Imabayashi, 2012). Esta prueba está indicada para el estudio de: pacientes con persistente e inexplicable deterioro cognitivo leve (DCL), pacientes con diagnóstico de EA y un curso atípico, y pacientes con demencia de aparición a una edad atípica.

### **Electroencefalograma**

El EEG muestra alteraciones de forma más frecuente en la EA que en otras demencias. Es característico que al inicio de la demencia exista una reducción de la actividad alfa que puede llegar a desaparecer y en etapas posteriores aparecen ondas lentas difusas, actividad irregular theta con superposiciones de ondas rápidas delta (Lovestone, 2009).

## **Tratamiento**

### **Medidas no farmacológicas**

A nivel preventivo se han planteado medidas no médicas para desacelerar la disminución cognitiva entre las que encontramos: realización de ejercicio físico regular, higiene del sueño, entrenamiento mental y realizar una dieta saludable (dieta equilibrada que contenga hortalizas, leguminosas, frutas y cereales) (Bernard y cols., 2014; Norton y cols., 2012).



## Medidas farmacológicas

Los fármacos aprobados actualmente para el tratamiento de la EA, son tratamientos paliativos, no interrumpiendo el curso de la EA, aunque pueden retrasar el curso de la misma (López- Pousa y cols., 2007; Conde- Sala y cols., 2013). Éstos son:

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina): aumentan la disponibilidad cerebral de acetilcolina (Ach), incrementando las tasas Ach/DA (dopamina). Útiles en los estadios leves-moderados de la EA. Éstos fármacos reducen 2,5 veces el riesgo de declinar cognitivo; pudiendo ser más efectivos en pacientes que muestran un declive cognitivo más rápido (López y cols., 2010). No existen diferencias significativas respecto a la eficacia entre los diferentes IACEs (López- Pousa y cols., 2007).

Antagonista de los receptores N-metil D-aspartato (NMDA): memantina. Este fármaco está indicado para los casos de EA moderada- grave.

Se han estudiado la *utilidad preventiva* de algunos tratamientos basándose en las distintas hipótesis etiológicas sobre la EA, si bien, no han sido opciones terapéuticas válidas en la actualidad: 1) agentes antioxidantes como la vitamina E, aunque en algunos estudios poblacionales como el Cache Country Study si han demostrado valor en la prevención de EA (Zandi y cols., 2004; Tschahz y cols., 2013), 2) ácidos grasos no saturados omega-3 (Wiley y Sons., 2016), 3) antiinflamatorios, se han relacionado con la disminución del riesgo si se toman durante más de dos años en personas portadores del APOEε4 mayores de 65 años (Anthony y cols., 2000; Zandi y cols., 2002), 4) estrógenos, se han relacionado con disminución del riesgo, si se toman durante más de 10 años, en los cinco primeros años tras el inicio de la menopausia siendo el efecto mayor si sólo se administran estrógenos (Shao y cols., 2012), 5) agentes quelantes de metales (Wiley y Sons., 2014), 6) estatinas (McGuinness y cols., 2010), 7) Vitamina B12 y ácido fólico.

Aunque no sean eficaces para el tratamiento de EA, los omega-3, estatinas y los antiinflamatorios si parecen ser útiles para la reducción del riesgo de demencia.

Los antihipertensivos ahorradores de potasio (Tzourio y cols., 2003; Tschahz y cols., 2013) y los bloqueadores de los canales de Ca (Peters y cols., 2015), han mostrado una función preventiva en la disminución del riesgo de deterioro cognitivo.

El ginkgo biloba ha mostrado un efecto moderado en el tratamiento del deterioro cognitivo en demencia, aunque las dimensiones de los efectos son pequeñas y pueden no

ser clínicamente significativas según las recomendaciones de consenso de la Asociación Británica sobre los Psicofármacos (Hashiguchi y cols., 2015).

Se están investigando otros tratamientos orientados a frenar la formación de  $\beta$ A fibrilar que, según la hipótesis amiloide, desencadenaría el resto de procesos patológicos (Wirths y cols., 2004). Estas líneas de investigación se centran en: 1) Inmunoterapia, vacuna anti-amiloide y anticuerpos anti-amiloide (han mostrado escasos resultados positivos hasta el momento); 2) terapias anti-amiloide con fármacos como el Tramiprosato o Alzhemed, R-flurbiprofeno o Flurizan; 3) Agregantes anti-amiloide, ej.: clioquinol, 4) Inhibidores-moduladores de la gamma-secretasa o Inhibidores de la beta-secretasa o promotores de la alfa-secretasa.

## SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y COMPORTAMENTALES DE LAS DEMENCIAS

La *International Consensus Conference on the Behavioral Disturbances of Dementias International Psychogeriatric Association* (1999) los definió como un “heterogéneo conjunto de reacciones psicológicas, síntomas psiquiátricos y anomalías conductuales que aparecen en pacientes con demencia de cualquier etiología”.

Se distinguen los siguientes SPCD: delirios, alucinaciones, ánimo depresivo o expansivo, apatía, ansiedad, euforia, alteraciones conductuales como agresividad y agitación, alteraciones en los biorritmos del sueño y apetito y conducta motora aberrante.

Los SPCD son una característica central tanto de la enfermedad de Alzheimer como de las otras demencias, junto con la alteración funcional y el deterioro cognitivo. Si bien, la preponderancia del paradigma cognitivo ha prevalecido sobre los SPCD hasta el consenso de la IPA (1999), donde se introdujo el término de síntomas conductuales y psicológicos de las demencias (*Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia* [BPSD]).

La prevalencia de los SPCD es alta, si bien muy variable de unos estudios a otros. Una revisión reciente (Van der Linde y cols., 2016) señala la amplia diferencia en relación a la prevalencia de SPCD informada en los distintos trabajos revisados por ellos. En este estudio se analizaron un total de 59 artículos publicados hasta marzo del 2013 que estudiaban de manera longitudinal los SPCD (para su análisis dividieron los diferentes SPCD en cinco grupos: afectivos, psicóticos, hiperactividad, euforia y problemas del sueño). En los resultados, se destaca la diferencia respecto a la prevalencia total de SPCD informada en los diferentes trabajos. Ésta se relaciona con la heterogeneidad de los estudios asociada a: la procedencia de la muestra (las muestras procedentes de ámbitos psiquiátricos son las que presentan prevalencias más elevadas), la diferente severidad de la demencia que presentan los sujetos estudiados (mayor prevalencia de SPCD en demencia moderada- severa), la edad de los pacientes (prevalencias más elevadas en pacientes menores de 75 años), variedad de instrumentos de medida de SPCD utilizados (ej.: la BEHAVE-AD reporta datos de prevalencia mayores que el NPI).

A continuación, destacaremos la prevalencia de SPCD encontrada en los principales estudios revisados:

Marin y cols. (1997) estudia a 153 pacientes con demencia tipo Alzheimer encontrando una prevalencia del 90% de SPCD. En este estudio a diferencia del nuestro, se utiliza la *Alzheimer's Disease Assessment Scale noncognitive* para el estudio de los síntomas psicológicos y conductuales de los pacientes con demencia.

Lyketsos y cols. (2002) realizan un estudio transversal estudiando a pacientes procedentes de una amplia muestra que procede de un estudio poblacional, realizado en E.E.U.U, para el estudio de los factores cardiovasculares en personas mayores de 65 años: *The Cardiovascular Health Study* (CHS). El estudio realizado por Lyketsos y cols., *CHS Cognition Study* seleccionó a 824 pacientes del estudio original, a los cuales se les había realizado RMN, mMMSE y NPI. De éstos, 362 pacientes cumplen criterios clínicos de demencia (DSM IV-TR). El 75% de éstos tenía al menos un SPCD, llegando a ser el 60% de éstos clínicamente significativos. A diferencia de nuestro estudio, este trabajo no considera la gravedad de la demencia en relación a la prevalencia de los SPCD, que como se reporta en la literatura, es importante para la correcta interpretación de los mismos. No obstante, encuentran que la prevalencia de SPCD clínicamente significativos ( $NPI \geq 4$ ) es mayor que la prevalencia de SPCD leves ( $NPI 1-3$ ).

López y cols. (2003) realizan un estudio transversal, en el cual investigan la presencia y relación de los diferentes SPCD, en relación a la gravedad de la demencia en una muestra de 1.155 sujetos con EA ( $CDR1 = 438$  pacientes,  $CDR2 = 263$ ,  $CDR3 = 154$ ) procedentes de *Alzheimer's Disease Research Center* (ADRC) de la Universidad de Pittsburgh. Realizaron una evaluación médica y psiquiátrica completa y recogieron información referente a: MMSE, *CERAD Behavioral Rating Scale* (para la valoración de SPCD), *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) (para valoración de depresión) y *Blessed Dementia Rating Scale* (para valoración de funcionalidad). Este estudio no proporciona prevalencia global de SPCD pero sí informa de la prevalencia de cada SPCD. Como limitación a la hora de interpretar los resultados destacamos el uso de la CERAD en lugar del NPI.

Aalten y cols. (2005) en el Maasbed Study que estudia la evolución de los SPCD en 199 pacientes con diagnóstico de demencia en seguimiento ambulatorio, encuentran a nivel basal una prevalencia total de SPCD del 80,9% ( $NPI \geq 4$ ), siendo la edad media de la muestra de 76,4 (+/- 8.0), la puntuación basal del MMSE de 18, 1 (+/- 4,7) y el GDS en la evaluación basal del 4,1 (+/- 0,7).

Ryu y cols. (2005) estudiaron la prevalencia a nivel basal y posteriormente durante un periodo de seguimiento de 6 meses a 224 pacientes con EA, de los cuales, el 33% eran pacientes institucionalizados, con diferente gravedad de la EA: leve (20% de los pacientes con MMSE >20), moderada (40% de los pacientes con MMSE entre 20 y 10) y grave (20% de los pacientes con MMSE <10). Encontraron una prevalencia a nivel basal del 93% (NPI>0) y del 75% (si considera NPI  $\geq$  4). En el trabajo se discute que la proporción de SPCD que encontraron era más elevada que los estudios con cohortes similares y lo relacionaron con el hecho de que la muestra seleccionada en su estudio era solamente de pacientes con EA. Si bien, en otros trabajos se destaca que los pacientes con EA presentan menos SPCD que pacientes con otro tipo de demencia (Brodaty y cols., 2015).

López-Pousa y cols. (2007), estudiaron la prevalencia de SPCD en 1.025 pacientes con demencia de diferente gravedad, entre CDR 0,5 y CDR3 (el 41,7% tenían CDR2 y el 20,6 % tenían CDR3), procedentes de régimen ambulatorio (52 centros de ámbito nacional en España). Encontraron una prevalencia global de SPCD (NPI $\geq$ 4) de 66,7%.

Steinberg y cols. (2008), estudiaron también la prevalencia a nivel basal y posteriormente siguieron a 408 pacientes con diagnóstico reciente de demencia que participaron en el *Cache County Study* (estudio poblacional). La mayoría de los pacientes tenían una demencia de leve gravedad (CDR 0,5-1=74%, CDR2=14,2%, CDR3=11,8%). El 63% de los pacientes recibieron diagnóstico de posible/probable EA, el 10,8% de DV y el 6,6% de demencia mixta. A nivel basal se detectó una prevalencia de SPCD del 56,0% (NPI>0). Esta diferencia con estudios previos y con los resultados de nuestro estudio, en relación a la prevalencia global de SPCD, podría deberse a las características diferentes de la muestra: muestra poblacional (en el estudio de Steinberg y cols.) versus muestra clínica y predominio de la demencia leve (en el estudio de Steinberg y cols.) versus predominio de la demencia moderada-grave. Los estudios que usan muestras poblacionales cometen menos sesgos de sobreestimación del problema y de la severidad de éste.

Savva y cols. (2009) realizaron un estudio, en el cual, comparaban la presencia de SPCD en una cohorte con demencia (587) y en otra cohorte sin demencia (2.050) procedentes de un estudio poblacional longitudinal multicéntrico realizado en Gran Bretaña *Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study* (MRC CFAS) (con un total de 13.004 participantes) que estudiaba el envejecimiento. Realizaron una extensa valoración inicial de los sujetos y repitieron la evaluación a los dos años. En cada entrevista evaluaron: MMSE, *Automated Geriatric Examination for Computer-Assisted Taxonomy*

(AGECAT), *Geriatric Mental State* (GMS) y el *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* (CAMDEX). Este estudio no ofrece una prevalencia total de los SPCD pero en él, se estudia la prevalencia de cada uno de ellos. Se obtuvieron, a nivel basal, prevalencias mas bajas de las observadas en otros estudios, en las dos cohortes, siendo siempre la prevalencia para cualquier SPCD mayor en la cohorte de pacientes con demencia que en la cohorte de sujetos sin demencia, salvo para la presencia de alteraciones del sueño. Las diferencias encontradas se podrían explicar por las características de la muestra (poblacional versus muestra clínica), diferente estadio de gravedad de la demencia, diferentes instrumentos de medida de los SPCD (GMS versus NPI), diferentes criterios diagnósticos (DSM III-TR versus DSM IV-TR y criterios NINCDS-ADRDA).

Selback y cols. (2014) estudiaron a 931 pacientes con demencia leve, moderada y grave (CDR1=25%, CDR2=33% y CDR3=42%), institucionalizados, encontrando una prevalencia de SPCD de 73,7%.

Brodaty y cols. (2015) estudiaron 514 pacientes procedentes de ámbito ambulatorio, el 85,4% con demencia leve (CDR 0,5=47,9%, CDR1= 35,7%, CDR2=12,1%, CDR3=1,9%), encontraron que el 90% de la muestra presentaba al menos un SPCD, y que el 50% de la muestra presentaba al menos un SPCD clínicamente significativo ( $NPI \geq 4$ ).

Todos los estudios anteriormente mencionados, en los que no se ha especificado los criterios diagnósticos utilizados, el diagnóstico de demencia se realizó utilizando los criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de demencia.

Aalten y cols. (2005) encontraron que, a nivel basal, la proporción de pacientes que no presentaron ningún SPCD fue del 5%. En nuestro estudio observamos un porcentaje menor, del 1,4%, de pacientes que no presentan ningún SPCD durante el seguimiento.

Destacamos que aunque algunos de los estudios comentados se han llevado a cabo con pacientes con demencia grave, ninguno de los mencionados anteriormente han estudiado prevalencias de SPCD únicamente en pacientes con demencia moderada- grave.

Los SPCD más frecuentes en la EA son depresión, apatía, agitación e ideación delirante (Spelletta y cols., 2010; Rosenberg y cols., 2013).

La fisiopatología de los SPCD aún permanece desconocida, aunque los distintos estudios al respecto reportan diversos orígenes para los distintos SPCD, encontrándose para muchos de ellos procesos fisiopatológicos comunes. Además, diversos estudios

apuntan que los síndromes psiquiátricos y conductuales asociados a la demencia no son completamente equiparables con síntomas análogos presentes en pacientes con trastornos psiquiátricos primarios (Spalletta y cols., 2010).

Se puede aseverar que los SPCD pueden ser el resultado de complejas interrelaciones entre el propio proceso patogénico de las demencias (Xiao-Ling y cols., 2014), la personalidad premórbida, las experiencias previas de éstos, el medio ambiente en el que viven y los fármacos que reciben; esto podría ser la razón de la heterogeneidad de los mismos y de su difícil caracterización, diagnóstico y tratamiento (Dillon y cols., 2013).

Los SPCD rara vez se suelen presentar de forma aislada (Wetzels y cols., 2010; Spalletta y cols., 2010, Rosenberg y cols., 2013). Algunos trabajos plantean que pueden presentarse agrupados en forma de clusters de síntomas (Lyketsos y cols., 2001; Garre-Olmo y cols., 2010; Spalletta y cols., 2010; Leoutsakos y cols., 2015; Rosenberg y cols., 2015).

En relación con lo anterior y para facilitar el estudio de los SPCD se ha propuesto, a lo largo de la historia de la demencia, la división de los mismos en clusters/ grupos/ categorías que faciliten el conocimiento de los circuitos subyacentes e intentar disminuir el solapamiento existente entre las diferentes estructuras cerebrales relacionadas con cada SPCD.

Se han realizado muchos tipos de divisiones de éstos en diferentes estudios, por ejemplo: se han agrupado en síntomas de sobreactividad, agresividad y psicosis (Hope y cols., 1997); síntomas afectivos, síntomas psicóticos y ausencia de SPCD (Lyketsos y cols., 2001); síntomas psicóticos, síntomas afectivos y síntomas conductuales (Garre-Olmo y cols., 2010); síndrome apático, síndrome afectivo, síndrome psicomotor y síndrome psicótico (Spalletta y cols., 2010); síntomas nucleares y satélites (los nucleares tenderían a permanecer estables a lo largo de la enfermedad y entrarían dentro de este grupo síntomas afectivos [depresión, ansiedad, irritabilidad] y psicóticos [delirios y alucinaciones) y el grupo de síntomas satélite que estaría constituido por los síntomas de agitación, conducta motora anómala, alteraciones del sueño y del apetito, éstos fluctuarían durante el curso de la enfermedad, acompañando en determinados momentos a los síntomas nucleares (Garre-Olmo y cols., 2010).

Asimismo, la *Food and Drugs Administration* de los E.E.U.U cree necesario la categorización de los SPCD para poder crear criterios de diagnóstico y poder evaluar la

efectividad de los tratamientos farmacológicos, dado que sería necesario un abordaje terapéutico diferenciado ante la evidencia de una etiología distinta en los diferentes SPCD.

En relación a la clínica, en los estudios realizados en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia leve-moderada se aprecia un curso fluctuante de los SPCD (Lyketsos y cols., 2011; Bergh y cols., 2011; Dillon y cols., 2013; Selback y cols., 2014; Zahodne y cols., 2015) y heterogéneo (Leoutsakos y cols., 2015). Éste también depende del tipo de demencia y del estadio de ésta (los SPCD podrían estar presentes años antes de que aparezca el declive cognitivo) (Dillon y cols., 2013).

La prevalencia, la evolución y la severidad de los SPCD en el curso de la demencia es diferente (Steinberg y cols., 2008; Wetzels y cols., 2010; Dillon y cols., 2013; Tanaka y cols., 2015; Zahodne y cols., 2015). Así pues, se ha observado por ejemplo que la depresión es más frecuente en fases prodrómicas de la enfermedad y en fases tempranas (Eustace y cols., 2002; López y cols., 2003; Starkstein y cols., 2005; Aalten y cols., 2005; Wetzels y cols., 2010) y los delirios, la apatía, agitación/agresividad e irritabilidad son más frecuentes en estadios más avanzados de la demencia (Spalletta y cols., 2010; Wetzels y cols., 2010; Selback y cols., 2014). Además, la mayoría de los SPCD se han estudiado, predominantemente, en deterioro cognitivo leve o en estadios leve-moderados de la demencia, y en menor grado, en estadios más graves y terminales; existiendo, en la actualidad, un desconocimiento en este campo.

La presencia de SPCD reviste importancia en el curso de la enfermedad (Selback y cols., 2014) y supervivencia de los pacientes con demencia (Peters y cols., 2015).

Desde el punto de vista del curso de la enfermedad, los SPCD se relacionan con la progresión de la enfermedad (López y cols., 2010; Rabins y cols., 2013; Gaugler y cols., 2014; Peters y cols., 2015), incrementan el empeoramiento funcional del paciente (Garre-Olmo y cols., 2010; Lyketsos y cols., 2011; Haupt y cols., 2012), son predictores de la rápida institucionalización de éste (Cohen y cols., 1993; Dillon y cols., 2013; Brodaty y cols., 2015), disminuyen su calidad de vida (Garre-Olmo y cols., 2010; Steinberg y cols., 2014), suponen una sobrecarga para los cuidadores (Garre-Olmo y cols., 2010; Lyketsos y cols., 2011; Steinberg y cols., 2014), siendo los principales responsables del síndrome de sobrecarga del cuidador (Coen y cols., 1997). Asimismo, los SPCD suponen un aumento del coste sanitario total de la enfermedad (Ryu y cols., 2005; Garre-Olmo y cols., 2010; Steinberg y cols., 2014).



Atendiendo a la supervivencia, Peters y cols. (2015) encuentran que los SPCD se han relacionado con una disminución de la misma, tanto si se presentan o no de manera clínicamente significativa ( $NPI > 0$ ) en pacientes con demencia.

La utilización de pruebas de neuroimagen estructural y funcional (RMN con morfometría vóxel, RMN funcional, RMN con tensor de difusión, SPECT, PET, etc.), estudios neuroquímicos y estudios de correlación anatomoclínica, estudios genéticos están ayudando al conocimiento de los mismos. Previo al empleo de las modernas técnicas de estudio cerebral, una de las hipótesis más extendida acerca del origen de los SPCD planteaba que los síntomas eran reacciones psicológicas al déficit. Ahora se piensa que los SPCD pueden ser resultado de la respuesta psicológica del sujeto al deterioro cognitivo y funcional percibido, pero también, pueden deberse a la existencia de alteraciones orgánicas cerebrales.

Los hallazgos encontrados y relacionados con la etiología de los SPCD, a menudo, se encuentran en zonas muy dispares del cerebro, aparentemente no interconectadas. Se piensa que éstas podrían formar parte de un mismo circuito que está alterado por la propia evolución de la demencia (Dichter y cols., 2014; Rosenberg y cols., 2015).

Los tratamientos existentes son, en muchos casos, ineficacias para el tratamiento de los BPSD (Ryu y cols., 2005; Steinberg y cols., 2014) y a menudo, su utilización es controvertida (ej.: uso de los antipsicóticos para el manejo de las alteraciones conductuales y psicosis en pacientes con demencia y su asociación con aumento de accidentes cerebrovasculares (Huybrechts y cols., 2012; Dillon y cols., 2013).

Se ha descrito la utilidad del tratamiento con antidepresivos en algunos SPCD (Desmidt y cols., 2016), como por ejemplo, el uso del citalopram para el manejo de la agitación (Ownby, 2008).

Los IACEs y el agente antagonista de la NMDA (memantina) han mostrado beneficios modestos en el tratamiento de SPCD leve- moderados (Herrmann y cols., 2005; Wilcock y cols., 2008; Dillon y cols., 2013).

Se debe destacar que la mayoría de los SPCD están infradiagnosticados e infratratados (Steinberg y cols., 2008). La realidad de la ineficacia de los tratamientos actuales para los SPCD puede tener varias causas. Parece importante destacar que la falta de unos criterios diagnósticos adecuados acerca de los SPCD no permite clasificar de forma

diferenciada a procesos diferentes, con fisiopatología diferente y que podrían responder de forma singular a los distintos abordajes terapéuticos empleados. En resumen, el desconocimiento de la etiopatogenia provoca un abordaje farmacológico por analogía, extrapolando el tratamiento de síntomas análogos que se presentan en los adultos con trastornos psiquiátricos primarios. Posiblemente cada SPCD pueda ser la vía final común de distintos orígenes y en un futuro la indagación detallada de la fisiopatología de cada síntoma pueda facilitar el tratamiento individualizado (Lyketsos y cols., 2011).

Algunos estudios apuntan que el correcto tratamiento sintomático de pacientes con demencia podría reducir la probabilidad del rápido decline cognitivo (Rosenberg y cols., 2013; Zahodne y cols., 2015), si bien se necesitan más estudios en este sentido.

Determinados estudios sugieren la existencia de un beneficio del tratamiento de los SPCD con medidas no farmacológicas (Livingston y cols., 2005): musicoterapia (Jiménez-Palomares y cols., 2013), ejercicio físico (Cejudo-Jiménez y Gómez-Conesa, 2011), entrenamiento de los cuidadores (se ha observado que esta medida puede reducir las alteraciones conductuales de los pacientes) (Gitlin y cols., 2010), etc., (se mencionan posteriormente en relación a cada SPCD).

La mayoría de los estudios anteriormente mencionados se han llevado a cabo durante periodos de observación cortos, siendo el tamaño del efecto pequeño. Aún no se ha aclarado la relación existente entre los tratamientos no farmacológicos y la patología de base de los SPCD (Lyketsos y cols., 2011).

A continuación se revisan los diferentes BPSD:

### **Síntomas psicóticos: alucinaciones y delirios**

Hasta un tercio de los pacientes con EA pueden desarrollar síntomas psicóticos, siendo la prevalencia del 18 al 30% para delirios y del 10 % al 24% para alucinaciones (Mizrahi y cols., 2006; Steinberg y cols., 2008; Lovestone, 2009).

La presencia de síntomas psicóticos se relaciona con mayor afectación cognitiva (Savva y cols., 2009), un progreso más rápido de la demencia, pérdida de funcionalidad (López y cols., 1999; Zahodne y cols., 2015), institucionalización más temprana (López y cols., 1999) y con una mayor mortalidad (Peters y cols., 2015).

Evolución: La psicosis es un síntoma común en la demencia. Varios estudios han valorado la persistencia del mismo durante la evolución de la demencia, hallándose en algunos que es el SPCD más frecuente en estadios tempranos de la enfermedad, descendiendo posteriormente (Devanand y cols., 1997; Zahodne y cols., 2015; Selback y cols., 2014). En otros estudios, se refiere que éstos persisten durante la evolución de la demencia (Wetzels y cols., 2010; Bergh y cols., 2011; Vilalta-Franch y cols., 2013). Los estudios que distinguen entre alucinaciones y delirios encuentran que las alucinaciones tienden a disminuir conforme aumenta la gravedad de la demencia, si bien, las ideas delirantes tienden a mantenerse en estadios moderados graves de ésta (Liperoti y cols., 2008; Lyketsos y cols., 2011). Ideas delirantes celotípicas o de temática de robo pueden ser manifestaciones iniciales de la enfermedad de Alzheimer y el primer motivo de consulta, incluso antes de la consulta por la existencia de problemas amnésicos.

La psicosis tiene valor predictivo del curso de la demencia; pudiendo indicar la presencia de este SPCD un curso de peor pronóstico de la enfermedad, con un mayor y más rápido deterioro cognitivo y funcional (López y cols., 2010; Zahodne y cols., 2015; Peters y cols., 2015). La clínica psicótica se relaciona con una mayor mortalidad en pacientes con demencia (Peters y cols., 2015).

Diagnóstico: Aparte de la evaluación clínica, una de las escalas más utilizadas para valorar la clínica psicótica en pacientes con demencia es el Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI) (detallado en el apartado de metodología).

El tratamiento de los síntomas psicóticos en demencia es controvertido. Durante décadas, el principal tratamiento fueron los antipsicóticos (APS) típicos o convencionales, sustituyéndose por los antipsicóticos atípicos, mejor tolerados, en la década de los noventa (Liperoti y cols., 2008). Se han realizado pocos estudios para valorar la eficacia de los APS típicos, si bien, se ha encontrado una ventaja con respecto a placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos y la agresividad en pacientes con demencia (Schneieder y cols., 1990; Lonergan y cols., 2002). El estudio CATIE- AD (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness -Alzheimer Disease*(CATIE-AD) estudio randomizado, a doble ciego, de 36 semanas de evolución, llevado a cabo con pacientes con EA en régimen ambulatorio, realizado con el objetivo de valorar la respuesta a antipsicóticos atípicos[olanzapina, risperidona, quetiapina y placebo] en pacientes con EA y SPCD) plantea dudas sobre la efectividad de los APS atípicos en el tratamiento de los síntomas psicóticos en pacientes con psicosis y demencia en comparación con el placebo (Schneider y cols., 2006; Bustin,

2009). No obstante, existen otras publicaciones que avalan la utilidad de los mismos para el tratamiento de estos SPCD. Así, se observó la efectividad de risperidona a dosis de 1-2mg/día en varios ensayos clínicos controlados llevados a cabo en 12 semanas (Katz y cols., 1999; Brodaty y cols., 2003). También se mostró la efectividad de la olanzapina a dosis de 5-10mg/día (Street y cols., 2000; De Deyn y cols., 2004). Asimismo, se halló efectividad de la quetiapina a dosis de 200mg/día (Zhong y cols., 2007) y del aripiprazol a dosis de 10mg/día (De Deyn y cols., 2005; Scheneider y cols., 2006) para el tratamiento de la clínica psicótica en pacientes con demencia. Se destaca la utilidad de la risperidona y olanzapina para el manejo de los síntomas psicóticos (Dillon y cols., 2013). Aunque en algunos estudios atribuyen mayor riesgo de ACV a olanzapina (Martínez- Martínez, 2009).

Al principio de 2002 comenzaron a producirse las alarmas sobre el posible incremento de accidentes cerebrovasculares (ACV) y muerte entre pacientes con demencia en tratamiento con APS atípicos (Liperoti y cols., 2008). En el 2005, la FDA dejó de aprobar el uso de los APS atípicos en la demencia (FDA Public Health Advisory, 2005). En 2008 también se empezó a cuestionar la seguridad del uso de APS típicos (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios y Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008). Un reciente ensayo clínico, sugiere que los APS convencionales podrían portar un 40% más de riesgo de muerte en comparación con los APS atípicos y además no representarían una alternativa válida al tratamiento de los SPCD en comparación con los atípicos (Wang y cols., 2005; Huybrechts y cols., 2012).

En una revisión publicada en la Cochrane se determinó la efectividad del uso de antipsicóticos atípicos para el tratamiento de los SPCD en la demencia. Si bien, debido al incremento de efectos adversos, el uso de antipsicóticos atípicos en la práctica clínica debería estar limitado a pacientes con un sufrimiento significativo asociado a estos síntomas (Ballard y cols, 2006).

## **Delirios**

El contenido de los delirios en la demencia puede ser diferente; siendo las temáticas más frecuentes de tipo paranoide, de falsos reconocimientos (a veces, es difícil diferenciar si se trata de un error en la identificación [prosopagnosia] o en una dificultad para la nominación del paciente con demencia, en lugar de, una ideación delirante) y de temática mixta (Sultzer y cols., 2003). La diferente temática delirante podría asociarse con daño cerebral en áreas diferentes (si bien, se necesitan más estudios en este sentido) y con el

diferente estado cognitivo. La presencia de falsos reconocimientos se asoció con un mayor deterioro cognitivo (Sultzer y cols., 2003) y se ha encontrado a su vez un predominio de temática paranoide conforme avanza la gravedad de la demencia (Mizrahi y cols., 2006).

Diversos estudios muestran asociación positiva entre síntomas psicóticos, sobre todo la presencia de delirios, y agitación. Esta relación podría denotar el efecto sobre la conducta y las emociones, así como, lo angustiantes que resultan los delirios en pacientes con demencia (Gormeley y cols., 1998). Otros SPCD asociados a la presencia de delirios son la depresión y anosognosia (Mizrahi y cols., 2006).

La etiopatogenia de los delirios en la demencia es multifactorial. Podrían estar relacionados, parcialmente, con los déficits de memoria, siendo la aparición de los mismos una forma de rellenar los recuerdos perdidos (Lovestone, 2009; Sultzer y cols., 2003). También podrían estar relacionados con la falta de insight, lo que haría que el paciente no se diese cuenta de lo ilógico de sus creencias (Starkstein y cols., 2005), aunque estudios recientes no han podido verificar esta última relación (Sultzer y cols., 2003).

Anatómicamente se han asociado a disfunción en el córtex frontal y parietal (Ismail y cols., 2012), también en córtex cingulado anterior (Sultzer y cols., 2003). La heterogeneidad de resultados puede deberse a tamaños muestrales pequeños, a las diferentes herramientas de medida y a las diferentes técnicas de neuroimagen empleadas. Estos hallazgos muestran una neurobiología parcialmente compartida (afectación del córtex orbitofrontal y córtex frontal lateral derecho) entre el empeoramiento de la memoria y los delirios.

A nivel neuroquímico, también se ha relacionado la aparición de delirios en la demencia con la existencia de un sustrato genético, en relación con la alteración de los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos (Rosemberg y cols., 2015). Se han observado variaciones en: receptores dopaminérgicos, receptores serotoninérgicos (Lovestone, 2009), receptores muscarínicos (incremento en el córtex orbitofrontal) (Lyketsos y cols., 2011) y sistema córtico-límbico (sobreexpresión en el mismo del receptor D3 en pacientes con EA) (Sweet y cols., 2010).

Desde el punto de vista anatomopatológico, los delirios se han relacionado también con la mayor densidad de ovillos neurofibrilares (Farber y cols., 2000) y la carga de beta-amiloide (Murray y cols., 2012)

En la génesis de las ideas delirantes parece haber también cierto componente vascular que se asociaría con la gravedad de las mismas.

### Alucinaciones

Las alucinaciones en demencia suelen ser predominantemente visuales, seguidas de las auditivas, olfatorias y táctiles. Las alucinaciones visuales pueden llegar a ser complejas, frecuentemente consisten en la percepción de pequeños animales o gente y pueden no acompañarse de angustia por parte del paciente. Se ha descrito que en ocasiones la persona conserva el insight de las mismas (Lovestone, 2009).

La mayoría de los pacientes con alucinaciones presentan también ideas delirantes (Mizrahi y cols., 2006). Las alucinaciones auditivas y visuales tienden a aparecer junto con el delirio de falso reconocimiento (Cook y cols., 2003).

En la etiopatogenia se destaca el cúmulo de ovillos neurofibrilares en el neocórtex (lóbulo frontal, tercio anterosuperior del lóbulo temporal y parte inferior del lóbulo parietal) (Farber y cols., 2000). Esta alteración también se presenta en pacientes con elevada agitación (Tekin y cols., 2001).

En neuroimagen se ha visto que los pacientes con psicosis tienen reducción del metabolismo en determinadas áreas del cerebro.

A nivel genético se han relacionado diferentes hallazgos: se ha hallado relación entre la alteración de los genes que codifican el receptor de serotonina (5HT<sub>2A</sub>) con la presencia de alucinaciones visuales y auditivas, y también, se ha encontrado relación entre alteraciones en el gen que codifica la presenilina 1 y los síntomas psicóticos (Harvey y cols., 1998). La alteración de los genes que codifican receptores de DA también se ha asociado a la presencia de psicosis en pacientes con demencia, concretamente la alteración en el alelo B1 que codifica el DRD1 y la alteración del alelo que codifica el DRD3 (Sweet y cols., 1998). Otro polimorfismo genético del promotor del transportador de serotonina (L/L genotipo), se ha implicado tanto en las conductas agresivas en paciente con demencia como en la presencia de síntomas psicóticos (Sukonick y cols., 2001).

## Agitación y agresividad

La agitación ha sido definida como una actividad verbal y/o motora inapropiada que no es resultado directo de una necesidad física o estado de confusión (Cohen-Mansfield y cols., 2010). Cohen- Mansfield expone que los distintos subtipos de agitación (física, verbal, agresiva, no agresiva) podrían tener sustratos y abordajes diferentes (Cohen-Mansfield, 1991).

La prevalencia de la agitación en la demencia es del 30 al 70% (Alaten y cols., 2005; Lovestone, 2009); siendo menor, aproximadamente del 20%, en pacientes no institucionalizados (Lyketsos y cols., 2011). Ésta puede estar incrementada en algunos contextos, por ejemplo, estados confusionales, hiperestimulación (ej.: ruidos), presencia de comorbilidad médica (ej.: dolor) y presencia de comorbilidad psiquiátrica (ej.: depresión y psicosis) (Cerejeira y cols., 2012; Sennik y cols., 2016). El deterioro cognitivo puede afectar a la capacidad de gestionar de forma adecuada los estímulos, de esta manera, un exceso de éstos puede sobrepasar el umbral de adaptación del individuo, apareciendo entonces la respuesta de agitación (Cerejeira y cols., 2012).

La agitación es más frecuente en la demencia vascular que en la enfermedad de Alzheimer (Wetzels y cols., 2010).

La agitación/ agresividad puede estar presente en todos los estadios de la demencia, pudiendo coexistir con otros SPCD, asociándose con más frecuencia con los síntomas psicóticos y los síntomas afectivos (Trzepacz y cols., 2013).

La presencia de este SPCD tiene gran relevancia para el paciente y los cuidadores de éste. La agitación es considerada una de las conductas más problemáticas para los cuidadores (Rosenberg y cols., 2015), causando sobrecarga importante en éstos y conllevando la más temprana institucionalización del paciente (Kales y cols., 2014). Así, la presencia de agitación se relaciona con una supervivencia más corta desde el diagnóstico de la demencia (Peters y cols., 2015).

Este SPCD se relaciona con aumento de los costes directos e indirectos asociados a la demencia (Morris y cols., 2015).

Etiopatogenia: al igual que en el caso de los otros SPCD, no es bien conocida en la actualidad, si bien diversos estudios indican la relación entre la agitación y la agresividad con la afectación de la funcionalidad y estructura del córtex cingulado anterior (Bruen y

cols., 2008; Trzepacz y cols., 2013), córtex cingulado posterior y córtex frontal (Trzepacz y cols., 2013; Hu y cols., 2015), ínsula (Brien y cols., 2008; Trzepacz y cols., 2013; Hu y cols., 2015), amígdala (Trzepacz y cols., 2013) e hipocampo (Trzepacz y cols., 2013). Estas áreas cerebrales se solapan con circuitos que sustentan respuestas excesivas a estímulos amenazantes (Grupe y Nitschke, 2013). Con técnica de SPECT se ha encontrado una disminución del metabolismo en lóbulos temporales y frontales (Brien y cols., 2008).

En estudios postmortem, se han encontrado alteraciones relacionadas con la presencia de agresividad. Éstas son: alteración en el sistema colinérgico (disminución de los marcadores colinérgicos en córtex frontal y temporal), disminución de la serotonina por la pérdida de neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe y sus proyecciones hacia el córtex y amígdala (Rodríguez y cols. 2012), aumento de las concentraciones de proteína tau y tau fosforilada en núcleos basales de Meynert, córtex cingulado y amígdala (Mesulam y cols., 2013; Rosenberg y cols., 2015). En otros estudios anatomopatológicos se observa una mayor carga de ovillos neurofibrilares en las zonas orbitofrontal izquierda y cingulada anterior izquierda (Tekin y cols., 2001) en relación con la conducta de agitación, mientras que la conducta agresiva ha sido asociada con la pérdida neuronal en el locus coeruleus (Matthews y cols., 2002).

La presencia del alelo APOEε4 se asocia a un aumento anual de las tasas de atrofia en la región parahipocámpal y entorrina, áreas muy relacionadas con la agitación y la agresividad (Trzepacz y cols., 2013).

En resumen, la afectación del circuito frontolímbico parece fundamental en la etiopatogenia de la agresividad y de la agitación (Trzepacz y cols., 2013).

Factores de riesgo: están asociados con la agitación y la agresividad, la edad de diagnóstico, el tabaquismo (en mujeres), la presencia de dolor físico, los antecedentes cardíacos (en hombres) y la historia de daño traumático a nivel cerebral (en hombres), así como la presencia de delirios, alucinaciones y depresión (Sennik y cols., 2016).

Evolución: Las estructuras afectadas en la agitación corresponden con zonas afectadas por la propia evolución de la enfermedad (sobre todo la amígdala y la ínsula), relacionando este SPCD con la progresión de la demencia.



La agitación es un síntoma común y persistente (a diferencia de otros SPCD como la depresión o psicosis) en la evolución de la demencia (Wetzels y cols., 2010; Zahodne y cols., 2015).

La agitación, específicamente el dominio verbal agresivo y el dominio físico no agresivo, correlaciona con la gravedad de la demencia y con el empeoramiento cognitivo, a mayor aumento de éstos mayor agitación (Bridzan y cols., 2008 y 2012; Selback y cols., 2014). Se observa también que a medida que avanza la demencia se producen modificaciones en la presentación de la agitación (Rosenberg y cols., 2015).

Este SPCD se relaciona con una progresión más rápida de la demencia, mayor pérdida de funcionalidad y mayor grado de dependencia (Bridzan y cols., 2012; Zahodne y cols., 2015; Peters y cols., 2015). Asimismo, en pacientes con deterioro cognitivo leve la presencia de agitación predice la evolución a EA (Peters y cols., 2015).

Diagnóstico: Cohen- Mansfield dividió, para su mejor estudio, la agitación en cuatro subgrupos: agitación verbal no agresiva, agitación verbal agresiva, agitación física no agresiva y agitación física agresiva. La escala elaborada por este autor es frecuentemente utilizada para la valoración de la agitación (Cohen- Mansfield, 1989) (desarrollado en apartado de metodología). También es útil el NPI, si bien, es un instrumento más general y no da información acerca de las distintas conductas de agitación, ni de los diferentes subtipos de la misma definidos por Cohen-Mansfield.

Tratamiento: las terapias no farmacológicas (TNF) están aconsejadas como un primer escalón terapéutico. Entre las distintas formas de abordar la agitación con TNF encontramos: abordaje DICE (Aaron y cols., 2016), modelo BSTAR-VA y BTAP-VA (Figueiro y cols., 2014), luminoterapia, musicoterapia (Burns y cols., 2011), aromaterapia (Raglio y cols., 2015). Si bien, los diversos estudios muestran resultados contradictorios (Aaron y cols., 2016). En una revisión de la Cochrane sobre musicoterapia y demencia se concluye que la calidad metodológica de los estudios incluidos es muy pobre para poder extraer conclusiones (Vink y cols., 2003).

En los casos más graves, con importante intensidad y frecuencia de la agitación y de la agresividad, o en los casos en los cuales el paciente pueda ponerse en riesgo él mismo y/o a terceros, sería preciso realizar un abordaje farmacológico. La FDA no ha aprobado el uso de ningún fármaco para esta finalidad (Aaron y cols., 2016).

Antidepresivos: se han encontrado resultados exitosos en la utilización de citalopram en pacientes con demencia y agitación/agresividad en medios hospitalarios (Porsteinsson y cols., 2014; Peters y cols., 2016).

Estabilizadores del ánimo: también se han encontrado resultados exitosos en agitación con fármacos estabilizadores del ánimo, destacándose la utilidad de carbamacepina (Lyketsos y cols., 2011) y lamotrigina (Suzuki y Gen, 2015).

Antagonista del receptor NMDA (memantina): se han obtenido resultados favorables en agitación en pacientes con demencia (Cummings y cols., 2008; Rodda y cols., 2009), hallándose sin embargo, exacerbación de la agitación en otros estudios (Herrmann y cols., 2011). También existe controversia sobre el beneficio del tratamiento de la agitación y de la agresividad con memantina asociada a un IACE (Howard y cols., 2012; Yoon y cols., 2016).

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (galantamina): existen estudios que advierten de la disminución de la agitación con el uso de galantamina, si bien, su efecto es menor en comparación con risperidona (Freund-Levi, 2014)

Benzodiacepinas: no deberían emplearse como primera opción por los efectos secundarios asociados (Ma y cols., 2014), entre los que podemos destacar el empeoramiento cognitivo, la sedación y el riesgo de caídas (López-Álvarez y cols., 2015).

Antipsicóticos: son útiles cuando las conductas de agitación y de agresividad son frecuentes, de gran intensidad o existe un riesgo importante de daño asociado a estas conductas (Bridzan y cols., 2012; Borisovskaya y cols., 2014). El estudio CATIE-AD (comentado previamente) aumentó las dudas acerca del empleo de APS atípicos para el abordaje de la agitación en pacientes con demencia (Schneider y cols., 2011).

## Depresión

La depresión es una comorbilidad común en la demencia. La prevalencia global de la depresión en pacientes con demencia oscila entre un 29% y un 74,9% (Mega y cols., 1996; Steinberg y cols., 2008). Esta variabilidad tan amplia se podría deber a que la prevalencia varía en los diferentes estadios de la enfermedad, al uso de diferentes instrumentos de medida, al empleo de criterios diagnósticos diversos y a la presencia de diferentes trastornos (t. depresivo mayor/menor/ distímico). Así, la prevalencia de los

episodios depresivos mayores sería cercana al 10% y para episodios depresivos menores la prevalencia estaría más cercana a un 30%.

La depresión suele presentarse ya en estadios tempranos de la enfermedad. Al igual que otros SPCD, puede ser un síntoma prodrómico de la enfermedad (concretamente de la demencia tipo Alzheimer); de tal manera, puede aparecer antes del desarrollo de la fase de demencia e incluso antes de los primeros síntomas cognitivos (Gaugler, 2014), es decir, puede ser un “heraldo” de la demencia. En la actualidad, no se conoce si la depresión de origen tardío es un pródromo de demencia o es una entidad diferenciada de la demencia. Éste es un tema controvertido aún hoy en día (Lovestone, 2009).

Los investigadores que piensan que es un pródromo hipotetizan que es el propio proceso degenerativo de la demencia el que termina dañando estructuras relacionadas con la regulación del ánimo (Xiao-Ling y cols., 2014). En estudios post-hoc se observó que la depresión aumentaba el riesgo de demencia sólo cuando se presentaba en pacientes con deterioro cognitivo de predominio cortical y no subcortical, es decir, cuando el proceso neurodegenerativo se presentaba con una mayor afectación de la memoria de aprendizaje verbal, empeoramiento en la nominación y empeoramiento en la fluencia semántica (Dillon y cols., 2013). Otros estudios concluyen que la depresión es un síntoma neuropsiquiátrico, que se relaciona con progresión a demencia en personas que no tienen deterioro cognitivo (Rabins y cols., 2013), es decir, la depresión tendría un papel en la neurodegeneración de pacientes sin deterioro cognitivo evidente pero con factores genéticos favorecedores del desarrollo de demencia; siendo la interacción entre depresión y factores genéticos la que iniciaría éste proceso. Apoyan esta hipótesis los resultados en estudios de gemelos, en los que se apunta que la depresión y la EA podrían compartir factores de riesgo genéticos (Lovestone, 2009).

También existe controversia sobre si la depresión en pacientes con demencia se acompaña de una mayor afectación cognitiva (Zahodne y cols. 2015) o no (Van der Linde y cols., 2016).

La depresión se asocia a una pérdida de la calidad de vida y de funcionalidad (Xiao-Ling y cols., 2014).

En la etiopatogenia se ha observado relación ente depresión y pérdida de neuronas en el locus coeruleus y posiblemente en el núcleo dorsal del rafe; lo que originaría una alteración en los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos. La alteración en el sistema

serotoninérgico también se explicaría por la presencia de alteraciones en el receptor 5-HT-2C (se ha observado un riesgo cinco veces mayor de padecer depresión en pacientes con demencia que portan la forma homocigótica del alelo C102 y el doble de riesgo si portan el alelo Cys que también codifica este receptor) y reducción de la expresión del receptor 5-HT-1A (Lovestone, 2009). Algunos estudios sugieren la relación de la depresión con la presencia del genotipo APOE (se ha encontrado en suero tasas elevadas de la ratio  $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ ) y con el mayor cúmulo de placas y ovillos de amiloide en el hipocampo (Sweet y cols., 2004). También se ha relacionado con mutaciones en los factores de crecimiento: BDNF y TFG-1. Además, parece que tanto la alteración del sistema gabaérgico como las alteraciones en el sistema colinérgico (ratio colina/creatina, alterado en corteza prefrontal izquierda) podrían estar implicadas en la etiopatogenia de la depresión en la EA (Xiao-Ling y cols., 2014).

Estudios de neuroimagen han revelado signos morfológicos y metabólicos de degeneración en el cerebro del paciente con demencia específicamente asociados con la depresión. Estos hallazgos serían: hipoperfusión en el lóbulo frontal izquierdo con técnicas de SPECT y reducción del metabolismo de la glucosa en la región prefrontal y dorsolateral empleando F-fluorodesoxyglucosa- PET. Parece que el área del gyrus frontal intermedio izquierdo (área 9 de Brodmann) se asocia especialmente con la presencia de síntomas depresivos (hallazgo encontrado tras comparar valores del NPI y datos de SPECT de pacientes con EA y depresión entre pacientes con EA y sin depresión). En resumen, la atrofia cortical (de lóbulos frontales y temporales), en la sustancia blanca (de lóbulos frontales, temporales y parietales), la expansión de los ventrículos laterales, las lesiones en los núcleos caudado y lentiforme (en pacientes con demencia y depresión de inicio tardío), se asocian con depresión (Xiao-Ling y cols., 2014).

Factores de riesgo: la edad avanzada, la enfermedad en sustancia blanca, los antecedentes de infartos lacunares y la presencia de trastornos del sueño. Existe controversia sobre la relación entre los factores vasculares (DL, HTA, DM, ACV) y el mayor desarrollo de depresión en pacientes con demencia. En algunos estudios se ha encontrado relación entre la presencia de antecedentes de ACV y un mayor riesgo de padecer depresión en pacientes con EA (Treiber y cols., 2008), no encontrándose asociación entre depresión y ningún factor cardiovascular en otros estudios (Steinberg y cols., 2014).

Evolución: la presencia de depresión en pacientes con deterioro cognitivo leve aumenta el riesgo 2,6 veces más de desarrollo de demencia (Dillon y cols., 2013; Xiao-Ling y cols., 2014).

La presencia de síntomas depresivos no varía de manera importante en los estadios leves de la demencia (Wilson y cols., 2010), aunque no tienden a persistir durante la evolución de la demencia (Devanand y cols., 1997; Borza y cols.; 2015). Este SPCD tiende a decaer a los 4-5 años de la evolución de la enfermedad (Hotlzer y cols., 2005), siendo poco prevalente en fases avanzadas de ésta (Bierman y cols., 2007; Spalletta y cols., 2010; Wetzels y cols., 2010; Selback y cols., 2014). No obstante, estudios realizados en fases tempranas de la demencia aprecian un aumento de la incidencia de este SPCD (Steinberg y cols., 2008).

La mayor prevalencia de clínica depresiva en pacientes con demencia se ha asociado a la existencia de un peor estado de salud, a la mayor severidad de la demencia y a la polifarmacia (Borza y cols., 2015).

La presencia de clínica depresiva en pacientes con demencia favorece la progresión más rápida de ésta (Zahodne y cols., 2015; Peters y cols., 2015).

Hay estudios que no encuentran asociación entre la presencia de síntomas depresivos y el empeoramiento del estado cognitivo en pacientes con demencia leve-moderada (Eustace y cols., 2002; Garre-Olmo y cols., 2003).

Diagnóstico: es complicado, existiendo un solapamiento importante entre los síntomas depresivos y los apáticos (Lyketsos y cols., 2011). Escalas útiles para la valoración de la depresión en pacientes con demencia son el NPI y la escala de depresión de Cornell, entre otras (desarrollado en apartado de metodología).

El tratamiento de la depresión en demencia sigue siendo un reto actualmente. El uso de antidepresivos es común en la demencia; hasta el 50% de los pacientes con demencia pueden estar recibiendo fármacos antidepresivos (Kessing y cols., 2007). Sin embargo, la efectividad de los mismos en esta población es controvertida. Diversos ensayos y revisiones señalan la ineficacia o modesta eficacia del tratamiento con ISRS de los síntomas depresivos en demencia (Bains y cols., 2002; Rosenberg y cols., 2010; Weintraub y cols., 2010); así como, la disminución del efecto de estos medicamentos en los síntomas depresivos de comienzo en la edad tardía (Nelson y cols., 2008). En un estudio realizado con sertralina se observó una mejoría global de los síntomas afectivos en las primeras 12

semanas de tratamiento, si bien, ésta no fue estadísticamente significativa y, tampoco, se apreció mejoría en el resto de SPCD (Weintraub y cols., 2010).

## Ansiedad

La prevalencia de los trastornos de ansiedad en demencia oscila entre el 14 y el 50% (Steinberg y cols., 2008; Lovestone, 2009); siendo la prevalencia del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) del 5% al 10% (Teri y cols., 1999; Starkstein y cols., 2007).

Se debe destacar que la ansiedad ha sido menos estudiada que otros síntomas. Además, presenta más dificultades para su valoración. Se han utilizado diversos criterios clínicos e instrumentos de medida que han originado una heterogeneidad de resultados que no han permitido, en la mayoría de los casos, extraer conclusiones robustas (Palmer y cols., 2007; Starkstein y cols., 2007, Gallagher y cols., 2011). Asimismo, la presentación clínica de la ansiedad en el anciano se diferencia de la presentación clínica en el adulto, siendo más complejo su diagnóstico y pudiendo ser confundida con otros SPCD (Starkstein y cols., 2007).

De entre todos los síntomas de ansiedad, los que se encuentran más presentes en los pacientes con demencia son: agitación, irritabilidad, tensión muscular y los síntomas respiratorios de ansiedad (Starkstein y cols., 2007).

Frecuentemente, la ansiedad se presenta junto con otros SPCD. Existe una alta asociación entre ansiedad, depresión e irritabilidad (Starkstein y cols., 2007). La comorbilidad entre trastornos depresivos y de ansiedad en pacientes con demencia es elevada, cercana al 54%; siendo el TAG el que más se asocia con clínica depresiva mayor (Starkstein y cols., 2007). También se ha encontrado una asociación importante entre ansiedad y agresividad en pacientes con demencia (Ownby y cols., 2000).

La presencia de ansiedad puede ser un factor de riesgo, independiente de la depresión, para el desarrollo de EA en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCoL), aunque no se puede confirmar esta aseveración con la evidencia científica actual (Rosemberg y cols., 2013; Gulpers y cols., 2016).

Etiopatogenia: existen muchas controversias acerca de si la ansiedad en la demencia es un factor causal de ésta, un factor prodrómico o simplemente un síntoma acompañante

(es decir, la ansiedad como respuesta psicológica del paciente ante la consciencia de fallos cognitivos) (Barnes y cols., 2006; Spalletta y cols., 2010).

Datos que irían a favor de que la ansiedad fuese un síntoma prodrómico de demencia sería la presencia de niveles anormales de A $\beta$ 42 y proteína tau en el LCR en pacientes con ansiedad y DCoL (Ramackers y cols., 2013).

Las hipótesis que apoyan que la ansiedad es un factor etiológico de la demencia se basan en el hecho de que estados de ansiedad crónicos producen hipercortisolismo, alteración en la respuesta inflamatoria, enfermedad vascular y disminución del BDNF (factor encargado de la reparación del daño neuronal que interviene en procesos de plasticidad neuronal y en las funciones relacionadas con la memoria). Además, la ansiedad puede promover conductas de evitación y estas conductas, mantenidas durante mucho tiempo, favorecen la menor estimulación cognitiva y la disminución de la reserva cognitiva (Gulpers y cols., 2016).

Los niveles elevados de cortisol se asocian con atrofia en hipocampo (Sapolsky, 2000; Erickson y cols., 2003; Sierksma y cols., 2010). En estudios realizados con animales se ha visto que niveles elevados de glucocorticoides se relacionan con el incremento en la formación de placas beta-amiloide (Green y cols., 2006).

La alteración de la respuesta inflamatoria produce un incremento de IL-6 y FNT. Estas citoquinas se han relacionado con la etiopatogenia de la demencia (Furtado y Katzman, 2015).

La enfermedad vascular (aumento de la HTA, IAM, alteración de la función plaquetaria) es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia vascular (Trully y cols., 2013).

Se ha encontrado disminución del BDNF en demencia; relacionándose con la propia etiopatogenia de ésta (Stern, 2012).

Evolución: se ha observado que la ansiedad es un síntoma frecuente en DCoL (Gallagher y cols., 2011; Gulpers y cols., 2016).

Se aprecia un incremento de los síntomas de ansiedad en las fases tempranas de la demencia; tendiendo éstos a disminuir a medida que evoluciona la enfermedad (Bierman y cols., 2007; Wetzels y cols., 2010; Selback y cols., 2014; Gulpers y cols., 2016). Estos datos

contrastan con otros estudios que sí observan aumento de la ansiedad durante el curso de la demencia (Brodsky y cols., 2015).

Se considera que la ansiedad, la depresión, la presencia de ideas delirantes y la agitación son factores de riesgo para la progresión de la demencia (Lyketsos y cols., 2011; Peters y cols., 2015). En algunos estudios no se asocia la ansiedad con el declive cognitivo (Breitve y cols., 2016).

Diagnóstico: los instrumentos diagnósticos más utilizados en pacientes con demencia son el NPI y el BEHAVE- AD. No se suelen aplicar, como en el caso de la agitación o la depresión, escalas específicas de ansiedad en demencia.

Tratamiento: Se han encontrado pocos estudios específicos en este campo. El uso de citalopram mejora de forma importante la ansiedad en pacientes con EA (Rosemberg y cols., 2015).

## **Euforia y desinhibición**

La euforia y la desinhibición tienen una baja prevalencia en la demencia. La prevalencia de la euforia se sitúa en torno al 1%, oscilando la prevalencia de la desinhibición entre el 2 y el 15% (Steinberg y cols., 2008). Existen pocos estudios sobre estos SPCD, de hecho, la mayor parte de éstos son trabajos que valoran en general distintos SPCD.

Respecto a la etiopatología de la euforia y desinhibición se piensa que hay una alteración del circuito órbito- frontal (córtex orbitofrontal, caudado ventral, tálamo mediodorsal) (Geda y cols., 2013). La desinhibición se relacionó con afectación en el lóbulo temporal y frontal (Lyketsos 2011).

La euforia es más elevada en otros tipos de demencia diferentes a la EA, como la DFT (Lyketsos y cols., 2011) y la DV ( Bandyopadhyay y cols., 2014). En la DV es más frecuente en la enfermedad de gran vaso que en la enfermedad de pequeño vaso (Bandyopadhyay y cols., 2014).

Evolución: En ninguno de estos dos SPCD hay cambios importantes respecto a la prevalencia durante la evolución de la demencia tipo Alzheimer. En el caso de la euforia, ésta tiende a mantenerse estable (Steinberg y cols., 2008, Wetzels y cols., 2010); y en el caso de la desinhibición, tiende a aumentar ligeramente conforme se incrementa la gravedad de



la demencia (Steinberg y cols., 2008; Brodaty y cols., 2015). En algunos estudios realizados en pacientes con demencia e institucionalizados, se aprecia un aumento de la prevalencia y persistencia de la desinhibición (Bergh y cols., 2011; Selback y cols., 2014).

## Apatía

La apatía es el SPCD más prevalente de la demencia (Steinberg y cols., 2008). Puede estar presente desde antes del diagnóstico de la enfermedad, siendo el SPCD más prevalente y grave. Además, cobra importancia conforme avanza la enfermedad (Spalletta y cols., 2010). La apatía en demencia fue descrita por primera vez como entidad clínica en 1991 por Marin: “pérdida de motivación, no justificable por discapacidad intelectual, disminución del nivel de conciencia, deterioro cognitivo o estrés emocional” (Marin y cols., 1991). Este autor planteó la relación entre la afectación de la dimensión conductual (tanto a estímulos procedentes del exterior como del interior), cognitiva y emocional. La alteración, en estas dimensiones, puede ser observable y cuantificable (Levy y Dubois, 2006).

Actualmente hay evidencia científica suficiente para afirmar que la apatía constituye un síndrome neuropsiquiátrico diferente de la depresión, con sustratos neurobiológicos diferentes y distintas respuestas terapéuticas (Robert y cols., 2010). Este síndrome es independiente y frecuente en los diferentes subtipos de demencia (Aalten y cols., 2008). Se ha relacionado con la presencia de disfunción ejecutiva (Nakaaki y cols., 2008).

Es difícil establecer la prevalencia de apatía debido a los problemas de conceptualización que han existido sobre la misma hasta hace poco tiempo y también debido a la multitud de instrumentos utilizados para medir la misma (López- Álvarez y Agüera-Ortiz, 2014). Además, la prevalencia de la apatía varía de forma importante en el curso de la demencia; siendo mucho mayor en estadios avanzados. No obstante, algunos estudios hablan de prevalencias del 15 al 51% (Starkstein y cols., 2001; Lyketsos y cols., 2002; Steinberg y cols., 2008; Turró-Garriga y cols., 2009).

En la apatía podemos distinguir tres dimensiones importantes: conductual, afectiva y cognitiva. Éstas corresponderían a los dominios de déficit de pensamiento y conductas autogeneradas (DP), aplanamiento afectivo- emocional (AE) e inercia cognitiva (IC) de la escala APADEM-NH. Los diferentes dominios de la apatía se correlacionan con afectación cerebral en distintas localizaciones. Así, la afectación en la parte anterior de la cápsula interna derecha y el cuerpo calloso se correlaciona con un mayor grado de aplanamiento

emocional; el daño isquémico en la región periventricular frontal se asocia con alto grado de déficit de pensamiento (Agüera y cols., 2016). En otros estudios sólo se encuentra relación para el dominio DP y pérdida de volumen en el cíngulo anterior (Benoit y cols., 2004; Stanton y cols., 2013).

La etiología de la apatía es múltiple:

- Se ha relacionado con procesos de neurodegeneración y alteraciones cerebrovasculares, como muestran los hallazgos encontrados en regiones talámicas derechas, frontales, regiones parietales bilaterales, cápsula interna y cuerpo calloso (afectados en casos de apatía severa) (Agüera y cols., 2016), hiperintensidades en sustancia blanca (Kloppenborg y cols., 2014) y sobre todo en el cíngulo anterior (Bruen y cols., 2008; Ota y cols., 2012), descenso de volumen de la ínsula (Stanton y cols., 2013). Además, el daño cerebral relacionado con la apatía podría tener características diferentes en los distintos estadios de la EA y también podría ser diferente en los distintos dominios de la apatía (Levy y Dubois, 2006; Agüera y cols., 2016). En ocasiones, en las diversas investigaciones realizadas, no se han encontrado congruencias entre la localización del daño cerebral y la clínica de apatía (Tighe, 2012), sobre todo, en las realizadas con neuroimagen funcional. También existe información contraria en cuanto a la afectación del sistema dopaminérgico (disminución bilateral en la densidad del transportador de dopamina D2/D3) (David y cols., 2008) y publicaciones que no encuentran esta relación (Reeves y cols., 2009). Asimismo, se ha relacionado la presencia de proteína tau en LCR con la clínica de apatía (Rosenberg y cols., 2015).
- Origen vascular: antecedentes de ACV (Treiber y cols., 2008), fundamentalmente lesiones isquémicas de pequeño vaso, en ganglios basales, se han correlacionado con la clínica de apatía (Starkstein y cols., 1997).
- Otra causa frecuente y muchas veces ignorada de apatía en demencia es la iatrogenia producida, durante el tratamiento de pacientes demenciados con algunos fármacos como son benzodiacepinas, antipsicóticos, antidepresivos ISRS y opiáceos (Vilalta- Franch y cols., 2013; López-Álvarez y cols., 2015).

Evolución: La apatía es más persistente durante el curso de la demencia que otros SPCD. La prevalencia de ésta aumenta a medida que aumenta la gravedad de la demencia

(Aalten y cols., 2005; Steinberg y cols., 2008; Wetzels y cols., 2010; López-Álvarez y Agüera, 2014; Selback y cols., 2014; Brodaty y cols., 2015; ); llegando a ser uno de los síntomas de mayor gravedad de la enfermedad (Steinberg y cols., 2008). En estadios finales de la enfermedad puede afectar a casi el 90% de los sujetos con demencia (Dillon y cols., 2013).

La apatía en pacientes con demencia es un marcador de peor pronóstico (declinar cognitivo y funcional más rápido), estando en relación con la peor recuperación funcional y el peor estado de salud general, mayor presencia de otros SPCD, así como una menor participación en actividades terapéuticas (Starkstein y cols., 2006; Turró- Garriga y cols., 2009; Van Dalen y cols., 2013); pudiendo beneficiarse menos, estos pacientes, de las terapias no farmacológicas (en comparación con pacientes con EA y sin apatía) (Brodaty and Burns., 2012).

En resumen, podemos decir que la presencia de apatía en pacientes con demencia ocasiona consecuencias importantes a nivel funcional, relacional, familiar y económico (Starkstein y cols., 2006). La apatía se relaciona con un incremento de los costes de la atención a los pacientes con demencia (Herrmann y cols., 2006), peor calidad de vida de éstos y una mayor sobrecarga del cuidador (Van Dalen y cols., 2013).

Diagnóstico: son útiles los criterios de Robert para el diagnóstico clínico de apatía, (Robert y cols., 2009), también existen diversas escalas como APADEM- NH (Agüera- Ortiz y cols., 2010) (sólo validada para población en ámbito residencial), Inventario de Apatía (Robert y cols., 2002) y NPI (Cummings y cols., 1994) entre otras. Éstas son útiles para la valoración de la gravedad de la apatía; pudiendo emplearse tanto en la clínica como en trabajos de investigación.

Con respecto al tratamiento, se aconseja la selección de pacientes que puedan responder al tratamiento, ya que los pacientes más graves, sobre todo aquellos cuya conducta apática no se modifica con ningún estímulo, podrían no beneficiarse de ninguna estrategia, ni farmacológica ni no farmacológica (Mulin y cols., 2011). Posteriormente, valorar la elección de un tratamiento no farmacológico o de un tratamiento farmacológico.

Entre los abordajes no farmacológicos destacamos: estimulación cognitiva, estimulación sensorial, roboterapia, musicoterapia, y terapia asistida con animales (Ferrero-Arias y cols., 2012).

Entre los diversos abordajes farmacológicos existentes, no existe acuerdo que permita decidir una prioridad en su elección. Se plantean como opciones terapéuticas los IACEs (ej: donepezilo) (Rodda y cols., 2009), metilfenidato a dosis bajas (Herrmann y cols., 2008; Padala y cols., 2010) o citalopram (Siddique y cols., 2009). Sin embargo, con respecto a los tratamientos farmacológicos, los tamaños del efecto probablemente sean muy pequeños como para elegirlos como primera opción terapéutica.

### **Conducta motora aberrante**

La conducta motora aberrante hace referencia a una serie de conductas relacionadas con la locomoción y la marcha. Incluye diferentes tipos de conducta como movimientos sin dirección o sin ningún propósito (Cipriani y cols., 2014). En España, se denomina a este síntoma consistente en el caminar sin un propósito definido como “deambulación errática” (wandering, en inglés).

La prevalencia de la misma es del 12% en pacientes con demencia que viven en la comunidad, ascendiendo al 39% si estos sujetos se encuentran institucionalizados (Rolland y cols., 2003; Steinberg y cols., 2008; Lovestone, 2009). En algunos estudios se ha observado un pico de incidencia sobre las 17-19 horas que podría coincidir con el fenómeno de puesta de sol (sundowning) (Cipriani y cols., 2014).

La deambulación errática se ha relacionado con un deterioro cognitivo más grave, con la presencia concomitante de más de un SPCD o mayor gravedad de los mismos, peor índice funcional (Rolland y cols., 2007), problemas en la memoria remota y reciente y con desorientación en tiempo y espacio (Cipriani y cols., 2014). Asimismo, los pacientes con este síntoma tienen más riesgo de pérdida de su funcionalidad y de una rápida institucionalización (Rolland y cols., 2007; Cipriani y cols., 2014). Este síntoma SPCD no ha sido estudiado con la misma profundidad que otros, si bien, es una de las conductas que más sobrecarga generan en el cuidador (Rolland y cols., 2007).

En algunos estudios se reporta que los pacientes con conducta motora anómala viven más; al relacionarse ésta con un mayor grado de actividad física (Bowen y cols., 1996), mejor estado general de los pacientes que la presentan y menor toma de medicación (Cohen- Mansfield y cols., 1991). Sin embargo, en otros estudios se apunta que pacientes con conducta motora anómala tienen más riesgo de recibir tratamiento con medicación antipsicótica (la cual, además no tiene eficacia demostrada y sí claros efectos secundarios

como sedación y apatía), mayor riesgo de caídas con y sin fractura, de fugas y pérdidas del domicilio, accidentes, malnutrición y alteraciones en el sueño (Cipriani y cols., 2014).

La conducta motora anómala es un marcador de gravedad del deterioro cognitivo leve (DCL) y de la demencia, junto con la ansiedad (Gallagher y cols., 2011).

Algunos autores relacionan este SPCD más con la demencia frontotemporal y con la demencia vascular que con la enfermedad de Alzheimer (Cipriani y cols., 2014).

Etiopatogenia: es poco conocida. Se sugiere una etiología multifactorial con alteración a nivel cerebral, interacción de factores ambientales, presencia de comorbilidad médica y el uso de medicación.

- A nivel anatómico: se ha relacionado con disfunción del lóbulo parietal derecho (aunque existen controversias) y con los circuitos neuronales presentes en esta localización (Lai y Arthur, 2003). Existe una mayor reducción del flujo cerebral en la región temporoparietal (Rolland y cols., 2005). Según imágenes de PET hay una disminución de la utilización de la glucosa y una disminución del metabolismo de dopamina en el núcleo estriado (Meguro y cols., 1996).
- A nivel anátomo-patológico se relaciona directamente con la cantidad de ovillos neurofibrilares en el córtex orbitofrontal (Tanaka y cols., 2015).
- Factores ambientales: lugares de discomfort (ej.: sitios ruidosos) aumentan el riesgo de desarrollarla (Cipriani y cols., 2014).
- Comorbilidad psiquiátrica: presencia de síntomas psicóticos (por ejemplo, que motiven la huida y la inquietud) (Hope y cols., 2001), ansiedad (Klein y cols., 1997) y depresión (Klein y cols., 1997).
- Otras etiologías propuestas: alteración en los ritmos circadianos, alteración de la memoria visual, alteración en la percepción, rasgos de personalidad previos (expresión emocional positiva).

Evolución: En diversos trabajos se expone como este SPCD aumenta a medida que se agrava la demencia (Aalten y cols., 2005; Brodaty y cols., 2015). A diferencia de otros SPCD, como por ejemplo la depresión, la conducta motora anómala se mantiene estable, es decir con pocas fluctuaciones, durante el curso de la demencia (Wetzels y cols., 2010)

La presencia de conducta motora anómala en pacientes con demencia se relaciona con una mayor progresión de la afectación cognitiva y funcional (López y cols., 2010).

Diagnóstico: es importante para el correcto diagnóstico diferenciar este síntoma de otros que pueden producir aumento de la actividad motora como por ejemplo ansiedad, agitación o acatisia (secundaria al empleo de APS) (Cipriani y cols., 2014, 3). Se pueden utilizar, entre otras, las siguientes escalas: NPI y la *Algae Wandering Scale* (Schonfeld y cols., 2003).

Tratamiento: el objetivo principal es mantener la seguridad del paciente. Se prefiere no utilizar tratamientos farmacológicos dado que son pocos eficaces para el tratamiento de este síntoma y tienen baja seguridad en estos pacientes. Hay estudios que proponen el uso de terapias que incluyen ejercicio físico, musicoterapia y brazaletes con localizadores para evitar que los pacientes se pierdan (Robinson y cols., 2007).

De los tratamientos farmacológicos, los antipsicóticos (risperidona) han mostrado eficacia pero preocupa su seguridad (Meguro y cols., 2004). No parece existir una buena relación riesgo-beneficio que justifique el empleo de psicofármacos. Se puede decir que no existe evidencia en cuanto al tratamiento de este SPCD.

## Alteraciones del sueño

La prevalencia de las alteraciones del ritmo circadiano en pacientes con demencia tipo Alzheimer oscilan entre el 30% y el 80% (Lovestone, 2009; Lyketsos y cols., 2011). La prevalencia aproximada de la alteración del ciclo sueño- vigilia es del 44% en los pacientes con demencia que viven en la comunidad (Cipriani y cols., 2015) y de casi del 70% en pacientes con demencia institucionalizados (Ooms y Ju, 2016). La prevalencia de este SPCD varía en otros tipos de demencia; en demencia por cuerpos de Lewy y por enfermedad de Parkinson puede aparecer hasta en el 90% de los pacientes (Cipriani y cols., 2015).

El ritmo sueño-vigilia es el principal ritmo circadiano en humanos (Musiek y cols., 2015). El sueño es necesario para el mantenimiento de la homeostasis de funciones fisiológicas corporales. Así, su alteración se ha relacionado, entre otros procesos, con DM, HTA, arteriosclerosis y cáncer, siendo fundamental para el buen funcionamiento cerebral (Cipriani y cols., 2015).

Hay evidencia suficiente a favor de admitir que las alteraciones del sueño se relacionan intrínsecamente con el curso de la demencia. La alteración se presenta desde estadios tempranos de la enfermedad y se piensa que está relacionado con el propio proceso neurodegenerativo de la enfermedad (Cipriani y cols., 2015; Musiek y cols., 2015). Recientemente han aparecido trabajos que proponen que estas alteraciones podrían incluso estar presentes entre 10 y 15 años antes de los primeros síntomas clínicos de la enfermedad, cuando ya se están produciendo cambios neurodegenerativos asintomáticos, pudiendo actuar las alteraciones del sueño como un factor de riesgo de avance de la demencia (Lim y cols., 2013).

Las alteraciones del sueño de los pacientes con demencia son uno de los SPCD que más impactan en los cuidadores (Donaldson y cols., 1998), pudiendo llegar a ocasionar problemas de salud en éstos. Las alteraciones del sueño son una de las principales causas de institucionalización precoz (Pollack y cols., 1991; Bianchetti y cols., 1995).

Factores de riesgo: género masculino, mayores problemas cognitivos y deterioro del estado funcional (McCurry y cols., 1999). No se ha encontrado relación entre los trastornos del sueño en EA y la presencia del alelo APOEε4 (Yesavage y cols., 2004).

Etiopatogenia: su origen es multifactorial.

- Alteración del núcleo supraquiasmático (NSC) (el denominado “reloj biológico”), presente en la parte anterior del hipotálamo, o en alguna de las estructuras integrantes del circuito (este proceso está modulado también por neuronas presentes en el tronco cerebral [sistema reticular activador], hipófisis y tálamo), (Cipriani y cols., 2015). El NSC recibe aferencias de la retina (luz) y del sistema límbico, así como de otros núcleos del hipotálamo, del núcleo del rafe, de la formación reticular y de sistemas hormonales. Cuando el NSC es estimulado, inhibe a la hipófisis para que ésta deje de producir melatonina, que es un componente esencial implicado en el proceso del sueño (Izak, 2006).
- Deprivación de sueño: hay estudios recientes que relacionan la propia deprivación de sueño, crónica y aguda, con procesos que podrían producir y /o acelerar el proceso patológico (en la deprivación de sueño aguda se ha encontrado aumento de enolasa y SB-100, marcadores de daño neuronal) (Beneditict y cols., 2014). Estos hallazgos se encontraron en investigaciones realizadas con ratones que portan mutaciones relacionadas con el desarrollo de

EA en humanos (PPA, PS1 y proteína tau) (Kang y cols., 2009) y también en investigaciones realizadas en humanos (Huang y cols., 2012). Se ha observado que la privación de sueño se relaciona con el aumento de la producción de  $\beta$ -amiloide y de placas de  $\beta$ -amiloide; relacionándose este hallazgo en algunos estudios con el aumento del nivel de glucocorticoides (Kang y cols., 2009; Cipriani y cols., 2015; Musiek y cols., 2015). La privación del sueño se asocia también a la reducción del aclaramiento del beta-amiloide (Musiek y cols., 2015). En estudios con PiB PET, se ha observado la presencia de mayores depósitos de  $\beta$ -amiloide en pacientes con alteraciones del sueño (Spira y cols., 2013). Una de las hipótesis que relaciona la disminución de las horas de sueño con el aumento de la producción de  $\beta$ -amiloide es el aumento de la actividad neuronal secundaria a la disminución de las horas de sueño. Se han observado concentraciones mayores en LCR de metabolitos secundarios a la actividad celular.

- Otros posibles mecanismos etiopatogénicos de las alteraciones del sueño en la demencia son: aumento de estrés oxidativo que se produce por la privación y/o alteraciones de sueño, disminución de la secreción de melatonina y aumento de radicales libres en pacientes con demencia y mayor hiperintensidad de la sustancia blanca (Cipriani y cols., 2015). Sin estudios al respecto, pero amparada en la práctica clínica, está la presencia de alteraciones de sueño en pacientes que viven en residencias como consecuencia del intento de adelantar su hora habitual de dormirse y de incrementar el número de horas que permanecen en la cama, por razones organizativas, obviando las variaciones individuales de los pacientes.

Clínica: es importante destacar que las alteraciones en el patrón del sueño son diferentes dependiendo de cada tipo de demencia (Cipriani y cols., 2015). De hecho, el distinto perfil de las alteraciones del sueño permite plantearse un diagnóstico diferencial entre los procesos neurodegenerativos por sinucleínas y otras demencias, entre las cuales se encuentra la EA. En la EA las principales alteraciones del sueño son: incremento de la frecuencia y duración de los despertares nocturnos, descenso del sueño de ondas lentas y del sueño REM y más tiempo de sueño diurno (Vitiello y Borson, 2001). Se asocian a aumento de la irritabilidad durante el día y descenso de la atención, la motivación y el



rendimiento cognitivo. También se ha relacionado con el síndrome de la puesta de sol, en el que se produce una exacerbación de los SPCD al final de la tarde (Raggi y cols., 2015).

Evolución: las alteraciones del sueño están presentes desde estadios iniciales de la demencia, incluso en el periodo asintomático (las estructuras relacionadas con este SPCD se afectan desde estadios iniciales del proceso neurodegenerativo de la demencia y continúan estando presentes posteriormente, relacionándose con la severidad de ésta (Cipriani y cols., 2015).

La presencia de problemas del sueño se ha relacionado con aumento de la morbilidad en pacientes con demencia (Bombois y cols., 2010).

Diagnóstico: la medida de las alteraciones del sueño en pacientes con demencia es complicada (Lyketsos y cols., 2011). Para el correcto diagnóstico es necesario realizar una historia clínica completa (Ooms y Jo, 2016). Se pueden utilizar las siguientes escalas: *Sleep Disturbance Inventory* (diseñada para valorar la sobrecarga del cuidador debido a las alteraciones del sueño del paciente (Tractenberg y cols., 2003), *Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* (BEHAVE-AD), *Parkinson's Disease Sleep Scale*, *SCOPA-sleep scale* y el NPI. De esas escalas ninguna de ellas, salvo el NPI, está probada en pacientes con demencia (Ooms y Jo, 2016).

Si existe sospecha de un insomnio secundario a SAHOS estaría indicada la realización de una polisomnografía (Ooms y Jo, 2016).

Tratamiento: es fundamental el tratamiento de la causa del insomnio, si ésta es detectada. Por tanto, se deben tratar específicamente SAHOS, HTA e insuficiencia cardiaca entre otras (Jensen y cols., 1998). El SAHOS es especialmente frecuente en pacientes con demencia tipo Alzheimer.

Es primordial, por seguridad del paciente, la búsqueda de comorbilidades que puedan estar ocasionando estas alteraciones: ansiedad o depresión (Guarneri y cols., 2012), presencia de dolor, presencia de factores ambientales adversos (luz, ruido, etc.), medicación concomitante que favorezca el insomnio (como por ejemplo los IACEs o un exceso de caféina). Si con esto no es suficiente, se abordará el insomnio con medidas no farmacológicas, en primer lugar, empleando si no funcionan estas medidas farmacológicas.

Las medidas no farmacológicas incluyen: higiene del sueño, aumento de la actividad física y actividad social, acupuntura y acupresión, terapia lumínica, biofeedback y terapia

cognitivo- conductual (Cipriani y cols., 2015). La bibliografía con respecto a la efectividad de la terapia no farmacológica es anecdótica. Existen múltiples estudios tanto a favor como en contra de cada una de estos abordajes, pero debido a su inocuidad deberían de ser el primer escalón terapéutico.

Entre las medidas farmacológicas destacan:

- La melatonina mejora los patrones de sueño en pacientes con demencia y se asocia a pocos efectos adversos (Cardinali y cols., 2012). Sin embargo, una revisión de Cochrane en 2014 no encuentra efectos beneficiosos de su empleo en pacientes con demencia (McCleery y cols., 2014).
- Los agonistas del receptor de melatonina (ramelteon), tienen una alta afinidad por receptores MT1 y MT2, disminuyen la latencia del sueño e incrementan el total de horas de sueño (Roth y cols., 2006).
- Las benzodiacepinas son útiles en casos seleccionados y en situaciones de urgencia; pero se asocian con muchos riesgos como aumento de caídas, sedación diurna, confusión, amnesia anterógrada, insomnio de rebote, empeoramiento cognitivo (López-Álvarez y cols., 2015) y problemas de dependencia y abuso, por lo que se deben evitar y, en caso de empleo, se recomienda su utilización en cortos periodos de tiempo y a las mínimas dosis posibles.
- Los agonistas no benzodiacepínicos (zolpidem, zopiclona y zaleplon) presentan menos riesgos que las benzodiacepinas pero no hay que olvidar que realizan sus efectos a través del sistema GABA, por lo que los efectos secundarios son parecidos. Se deberían usar sólo en casos seleccionados y durante un periodo de tiempo corto.
- Los antidepresivos de perfil sedante: antidepresivos tricíclicos (aunque empeoran la sintomatología secundaria al déficit colinérgico, siendo intensamente anticolinérgicos aún a dosis bajas), trazodona (mejora de casi 45 minutos el sueño nocturno, sin efectos adversos importantes (Carmangos y cols., 2014), aunque hay estudios que no apoyan su uso por la producción de elevados efectos adversos (James y Meldenson, 2004)) o Mirtazapina.
- Los antipsicóticos de perfil sedante son útiles para pacientes con agitación e insomnio pero tienen riesgo aumentado de producir ACV en pacientes con

demencia (Parnetti, 2000), más en el caso de los antipsicóticos típicos. Quetiapina es de los fármacos antipsicóticos atípicos más sedantes y presenta un incremento leve del riesgo de producir ACVs. Sin embargo, la quetiapina carece de indicación en demencia y su uso es controvertido. Además, las autoridades sanitarias tienden a proscribir su uso (Servicio Madrileño de Salud, 2016).

- Con respecto al empleo de inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACEs) se han observado controversias en los distintos estudios. Algunos estudios encuentran que galantamina y rivastigmina podrían mejorar los trastornos del sueño sobre todo por su acción sobre receptores muscarínicos y nicotínicos; relacionándose con la mejoría del sueño REM (Corey-Bloom y cols., 1998).
- Los fármacos psicoestimulantes como modafinilo y metilfenidato, empleados para la hipersomnia diurna, no han mostrado resultados satisfactorios. (Ondo y cols., 2005).

### **Alteraciones de la conducta alimentaria**

Las alteraciones en la conducta alimentaria están presentes en la mayoría de los pacientes con demencia, siendo más frecuentes en los estadios avanzados de la enfermedad (Cipriani y cols., 2016). Se relaciona el bajo peso con el aumento de morbilidad (Grudman y cols., 1996).

Las alteraciones de la conducta alimentaria pueden ser cuantitativas, como la hiperfagia (más típico de la DFT) o anorexia (más típico de la EA), o cualitativas (ej.: incremento del consumo de comidas dulces que se asocia a la DFT)(Cejeira y cols., 2012).

Etiopatogenia: aún no se han esclarecido los mecanismos últimos relacionados con este SPCD, si bien, los estudios disponibles apuntan hacia una etiología multifactorial. Entre las mismas, encontramos (Gundman y cols., 1996; Karen y cols., 2001; Cejeira y cols., 2012; Cipriani y cols., 2016):

- Disminución del apetito (Grundman y cols., 1996).
- Cambio del patrón de alimentación, con una disminución total del número de calorías que se ingieren, produciéndose además, dicha ingesta en las primeras horas del día.

- Aumento del metabolismo.
- Existencia de alteración en los procesos inflamatorios y sistema hormonal, que podrían ser parte del propio proceso degenerativo.
- Empeoramiento cognitivo (ej.: olvidan que han comido), presencia de apraxia, agnosia, pérdida de olfato y sentido del gusto, pérdida de independencia para comer.
- Comorbilidad con otras patologías (ej.: depresión, infecciones) (Guérin y cols., 2009).
- Aumento de la actividad (ej.: si existe conducta motora anómala).
- Presencia de otros SPDC (Guérin y cols., 2009).
- Cierta predisposición genética.
- Podrían ser el resultado de un cuidado insuficiente del paciente.

Anatómicamente, estas alteraciones se relacionan con alteraciones en el hipotálamo y la amígdala, es decir, estructuras del sistema límbico presentes en la corteza temporal mesial. Se ha encontrado asociación entre la atrofia hallada en estas áreas y el bajo índice de masa corporal (Gundman y cols., 1996). En pacientes con hiperfagia y demencia tipo DFT se ha encontrado atrofia en la corteza de cíngulo, tálamo, núcleo accumbens y afectación del resto del sistema límbico (Ahmed y cols., 2016).

Evolución: la disminución de peso en pacientes con demencia se relaciona con el aumento de la mortalidad de éstos (Guérin y cols., 2009).

Diagnóstico: control del peso corporal desde el inicio del seguimiento y registros de la ingesta en el ámbito residencial.

Tratamiento: identificar e intentar modificar posibles causas concomitantes que puedan estar alterando la ingesta calórica del paciente. Añadir suplementos dietéticos. Asimismo, el uso de IACEs podría proteger de la disminución de la pérdida de peso en pacientes con demencia (Guérin y cols., 2009).

## JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más frecuente. Representa dos tercios de todas las demencias. La prevalencia de la EA es del 5% en mayores de 65 años, alcanzando hasta el 20-30% en mayores de 80 años (Martín- Carrasco, 2006).

Ferry y cols. (2005) estimaron un aumento, a nivel mundial, del número de personas afectadas de demencia (en especial de EA) debido al aumento de la longevidad de la población. Se estimó que la cantidad de personas afectadas a nivel mundial por la EA sería de 81 millones en el 2040. Esta cifra denota la gravedad del problema, que se incrementa ante la no existencia de un tratamiento curativo en la actualidad.

La demencia es actualmente una de las enfermedades que más discapacidad produce en personas mayores de 60 años, por encima de las enfermedades vasculares, trastornos musculo-esqueléticos y el cáncer. Siendo también una de las enfermedades que más gasto sanitario origina; procediendo éste, tanto de costes directos (entre otros originados por el ingreso de pacientes en recursos residenciales), como de costes indirectos (ej.: derivados de la sobrecarga de los cuidadores). Misiak y cols. (2010) estimaron los costes de la demencia en Europa en unos 105,2 billones de euros anuales.

En la EA podemos distinguir síntomas cognitivos (amnesia, afasia, apraxia, agnosia), síntomas relacionados con empeoramiento funcional y los denominados síntomas neuropsiquiátricos, también llamados síntomas psicológicos y conductuales (SPCD).

Los SPCD son muy prevalentes en el curso de la demencia. Concretamente en la EA del 60 al 90% de los pacientes con EA desarrolla al menos un SPCD durante la evolución de la demencia (López- Pousa y cols., 2007; Lyketsos y cols., 2011; Steinberg y cols., 2104).

La presencia de SPCD añade discapacidad a los pacientes, se relaciona con una más rápida progresión de la demencia y mayor mortalidad (Peters y cols., 2015). Además los SPCD son una de las principales causas de sobrecarga del cuidador del paciente con EA (Garre- Olmo y cols., 2010; Lyketsos y cols., 2011; Xiao-Ling y cols., 2014) y de la institucionalización del paciente (Dillon y cols., 2013).

El estudio de los SPCD comenzó hace relativamente poco tiempo en comparación con el tiempo de estudio del resto de sintomatología presente en la demencia,

principalmente sintomatología cognitiva. En 1999, la Asociación Psicogeriátrica Internacional (IPA) reclamó la atención acerca de la importancia de los denominados SPCD, remarcando su relevancia en la sintomatología clínica de la enfermedad y como causa de sufrimiento del paciente y sus familiares.

Actualmente, se ha avanzado en el conocimiento de la etiopatogenia de los SPCD y en la evolución de los mismos pero hay muchos aspectos que permanecen sin aclarar (Dillon y cols., 2013). Además, la mayoría de los estudios realizados se han llevado a cabo en pacientes con demencia leve-moderada pero no en estadios más graves; siendo en éstos donde la prevalencia de los SPCD se acentúa (Lyketsos y cols., 2011).

El aumento en el conocimiento de las posibles causas que originan los SPCD, evolución de los mismos, de sus correlatos clínicos y neuroanatómicos puede ayudar de forma importante a su prevención y manejo terapéutico (Lyketsos y cols., 2011) y a la disminución de la sobrecarga del cuidador (Koenig y cols., 2016). Incluso, en algunos estudios se habla de la posible modificación del curso de la EA con el correcto tratamiento de los SPCD (Zahodne y cols., 2015).

Por tanto, de acuerdo con la importancia que la demencia tiene en la sociedad y en la práctica médica y del determinante papel que en la evolución de la enfermedad tienen los SPCD, decidimos realizar un estudio de la evolución de éstos en el curso de la demencia moderada y avanzada, a través del análisis de los datos obtenidos de pacientes ingresados en el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía.

## ***II. Hipótesis y Objetivos***

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

1. Los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia siguen un curso evolutivo heterogéneo, dependiendo de características vinculadas a la enfermedad y su propia evolución y a características externas a ella.

2. Cada uno de los síntomas psicológicos y conductuales siguen un patrón de evolución típico, diferente de los demás y varía en relación al estadio de gravedad de la demencia.

3. La presencia de síntomas psicológicos y conductuales de la demencia disminuye la supervivencia de pacientes con demencia moderada- grave.



## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### OBJETIVOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO

1. Estudiar la evolución de los diferentes síntomas psicológicos y conductuales de la demencia en los estadios moderado a grave.
2. Estudiar la supervivencia de los pacientes con demencia moderada-grave en relación a la presencia de síntomas psicológicos y conductuales de la demencia.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO

1. Realizar un estudio descriptivo transversal de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia moderada- grave que presentan los pacientes en la evaluación inicial, con especial referencia a la Enfermedad de Alzheimer.
2. Realizar un estudio evolutivo longitudinal del patrón de expresión de cada uno de los síntomas psicológicos y conductuales durante los estadios moderado y grave de la demencia, prestando especial atención a:
  - La posible existencia de diferencias en relación a los diferentes estadios de gravedad de la demencia estudiados.
  - La posible existencia de diferencias en relación al sexo del paciente.
3. Estudiar la evolución de las alteraciones en la psicomotricidad en pacientes con demencia moderada- grave.
4. Estudiar la evolución de la funcionalidad en pacientes con demencia moderada-grave.
5. Estudiar la evolución de la calidad de vida en pacientes con demencia moderada-grave.
6. Observar la interrelación entre los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia y otros síntomas no conductuales de especial relevancia como son la cognición, la funcionalidad y la calidad de vida.

7. Estimar la supervivencia de los pacientes con demencia moderada-grave en relación a la presencia de determinadas variables médicas, antecedentes psiquiátricos y a la presencia de síntomas psicológicos y conductuales de la demencia.

### ***III. Material y Métodos***

# MATERIAL Y MÉTODOS

## UBICACIÓN

Los pacientes de nuestro estudio proceden del *Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía* (CAFRS) de Madrid.

El CAFRS es el centro de referencia para el estudio de la EA de la Comunidad de Madrid. Está destinado a abordar de una manera integral la enfermedad de Alzheimer, abarcando para ello distintos campos de actuación desde un punto de vista multidisciplinar. El CAFRS es un proyecto sociosanitario traducido en un complejo asistencial en el que se aborda la enfermedad de Alzheimer desde distintos ángulos (<http://www.fundacionreinasofia.es>). Está compuesto de cuatro áreas:

- Residencia de pacientes con demencia.
- Centro de Día para pacientes con demencia.
- Centro de formación, cuyo objetivo es la difusión de las características y problemática de la enfermedad de Alzheimer entre los cuidadores profesionales y los cuidadores informales, familiares y voluntariado.
- Un Centro de investigación básicamente dirigida al estudio de la enfermedad de Alzheimer. La gestión de la Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer la lleva a cabo la Fundación CIEN.

Este proyecto fue creado en el marco del “Proyecto Alzheimer” que surgió en el año 2001 con un estudio previo, inaugurándose el centro en Marzo de 2007, en el madrileño barrio del Ensanche de Vallecas. Se ubica en una parcela de 18.498,00 m<sup>2</sup>, cedida para este proyecto por el Ayuntamiento de Madrid.

Uno de los aspectos más destacados del CAFRS es la convivencia en un mismo espacio de tres áreas fundamentales de trabajo en la enfermedad de Alzheimer:

- La Unidad de Investigación, la Fundación CIEN (Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas) gestionada a través del Instituto de Salud Carlos III.
- El Centro de Formación especializado en demencias.

- El Centro Asistencial formado por una residencia de estancia permanente de 156 plazas, un centro de día con 40 plazas, y un centro de respiro familiar para fines de semana con 20 plazas. Ambos gestionados por la Consejería de Asuntos Sociales de la Comunidad de Madrid, a través de la empresa Clece Servicios Sociales.

## ELECCIÓN DE LA MUESTRA. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### Criterios de inclusión

En nuestra muestra se incluyeron pacientes mayores de edad, con diagnóstico de demencia según criterios de la NINCDS-ADRDA (McKhann y cols, 1984) y que procedían del *Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía*, tanto pacientes que residían de forma permanente en el centro como aquellos pacientes que sólo acudían a Centro de Día. Se incluyó la totalidad de los pacientes que habían dado su consentimiento informado para los diferentes programas de investigación del CAFRS, personalmente o a través de un familiar.

### Criterios de exclusión

No se incluyeron en la muestra pacientes de los que no se obtuvo, de ellos o sus familiares, un consentimiento informado para la investigación.

No existió por tanto un muestreo para la selección de los sujetos estudiados, que se incorporaban al estudio a medida que ingresaban en la Residencia o el Centro de Día y firmaban el consentimiento para la investigación. La muestra estudiada la componen por tanto la totalidad de estos pacientes.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Se plantea un estudio descriptivo longitudinal y prospectivo con el objetivo principal de estudiar el patrón evolutivo de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia en estadio grave- moderado. Para este fin, se realizó una valoración psicopatológica basal a cada sujeto participante y posteriormente, a los pacientes que continuaban con vida o seguían residiendo o acudiendo al CAFRS, se les iba reevaluando semestralmente durante un periodo de seguimiento que abarcó 99 meses. Asimismo, cada 12 meses a los participantes del estudio se les realizaba una RMN- cerebral.

También, se recogió información clínica complementaria a los síntomas neuropsiquiátricos obteniéndose información sobre la evolución de variables cognitivas y neurológicas, variables de funcionalidad y variables de la calidad de vida.

## PERIODO Y FASES DEL ESTUDIO

El periodo de estudio de la muestra de nuestra investigación comenzó en Junio de 2007 y finalizó en Septiembre de 2015.

A los pacientes que eran incluidos en el estudio se les realizaba una evaluación inicial, denominada *evaluación basal*; y posteriormente, cada 6 meses se realizaba una reevaluación. Éstas fueron denominadas de la siguiente manera: *evaluación 1*, evaluación realizada a los 6 meses de iniciar el seguimiento; *evaluación 2*, evaluación realizada a los 12 meses de iniciar el seguimiento; y así, hasta un total de 13 evaluaciones.

Cada paciente tiene un número determinado de evaluaciones que depende de la fecha de incorporación de éste al estudio, del tiempo de supervivencia y/o traslado a otro centro. Es decir, todos los participantes del estudio tienen al menos una evaluación, la *evaluación basal*, pero no tienen el mismo número de reevaluaciones posteriores.

## Herramientas utilizadas en la evaluación basal

Esta evaluación era realizada por un equipo multidisciplinar de profesionales procedentes del CAFRS, compuesto por personal médico especializado (geriatras, neurólogos y psiquiatras), por una neuropsicóloga y una socióloga.

En esta primera evaluación se recogían:

- Variables sociodemográficas.
- Antecedentes médicos y psiquiátricos.
- Información sobre la enfermedad actual y exploración física del paciente.
- Información sobre la gravedad (estadio) de la demencia al inicio del seguimiento, medida con las escalas: CDR y GDS.
- Información del estado cognitivo al inicio del seguimiento, medida a través de las siguientes escalas: SMMSE y MEC.
- Información del estado psicopatológico al inicio del seguimiento, medido a través de las siguientes escalas: NPI, Escala de depresión de Cornell, APADEM-NH, Inventario de Apatía (sólo administrada a pacientes que acudían al Centro de Día), Escala de Agitación de Cohen- Mansfield.
- Información sobre la funcionalidad al inicio del estudio, medido con el Índice de KATZ, Índice de FAST y la Escala de Lawton y Brody.
- Información sobre la calidad de vida de los pacientes al inicio del estudio, medida con las escalas QUALID y QoL-AD.
- Información sobre otras variables neurológicas: SCOPA- Motor.
- Prueba de imagen inicial (RMN- cerebral).

### **Herramientas utilizadas en las evaluaciones sucesivas**

Se estableció la reevaluación de los pacientes cada seis meses tras la evaluación basal, periodo de tiempo habitual entre diferentes evaluaciones según la literatura (Aalten y cols., 2005). Cada paciente fue reevaluado hasta la fecha establecida como final del seguimiento o bien hasta la fecha de fallecimiento o traslado a otro centro/lugar de residencia. Las evaluaciones sucesivas de los SPCD se realizaron por dos psiquiatras y las de los aspectos neurológicos por dos neurólogos.

En las evaluaciones sucesivas se volvía a recoger información referente al estado psicopatológico, cognitivo, neurológico, estado funcional y calidad de vida del paciente. Se detalla la información recogida en cada reevaluación:

- Información sobre la gravedad (estadio) de la demencia, medida con las escalas: CDR y GDS.



- Información del estado cognitivo, medida a través de los siguientes test: SMMSE y MEC.
- Información del estado psicopatológico, medido a través de las siguientes escalas: NPI, APADEM-NH, Inventario de Apatía (sólo administrada a los pacientes de Centro de Día), Escala de depresión de Cornell (administrada cada 12 meses), Escala de Agitación de Cohen- Mansfield (administrada cada 12 meses).
- Información sobre la funcionalidad, medida con el Índice de KATZ, Índice de FAST y la Escala de Lawton y Brody.
- Información sobre la calidad de vida, medida con las escalas QUALID y QoL-AD.

## INSTRUMENTOS DE MEDIDA

### Mini-examen cognoscitivo

El Mini- Mental Cognoscitivo (MEC) (Lobo y cols., 1979) es el test breve de cribado del deterioro cognitivo más difundido en la clínica y en la investigación en nuestro país. Fue diseñado basándose en el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) creado por Folstein y McHugh en 1975. El MEC es la primera versión en castellano, adaptada y validada por Lobo y Ezquerro, en una muestra de 1.080 pacientes procedentes de una población geriátrica general. La principal diferencia entre el MMSE y el MEC es la sustitución de los ítems originales de cálculo y concentración por restas de 3 en 3 desde treinta, además se añade una serie de números inversos y estudia la capacidad de abstracción y semejanzas (versión MEC-35). Hay dos versiones del MEC: MEC- 35 (fue la primera versión y la más utilizada, hoy en día, consta de 24 ítems que puntúan de 0- 35) y el MEC- 30 (mejor para las comparaciones internacionales). Se trata de un instrumento sencillo en el que se exploran 5 áreas cognitivas: orientación, fijación, concentración y cálculo, memoria y lenguaje. El tiempo de realización es de 5 a 10 minutos.

El MEC tiene buena fiabilidad interobservador, con un índice Kappa de 0,64. La sensibilidad para el MEC- 30 es del 89,8% y la especificidad 71,1% (para el punto de corte 23/24) (Lobo y cols., 2001).

En general, se acepta un punto de corte de 23/24, donde una puntuación menor sugiere demencia en personas escolarizadas: entre 23-18 una demencia leve, entre 17-11 una demencia moderada y menor de 10 una demencia grave (Llamas y cols., 2015).

Principales limitaciones del MEC: se puede ver artefactado por el nivel educacional, la presencia de efecto suelo (en la valoración de demencias graves), efecto techo (en ancianos jóvenes y escolarizados sin alteración cognitiva), bajo rendimiento en el cribado del deterioro cognitivo leve y baja capacidad de diferenciación de los casos de deterioro cognitivo leve frente a los de enfermedad de Alzheimer (Llamas y cols., 2015).

### Mini- Examen Cognoscitivo del Estad Mental Grave

El *Severe Mini-Mental State Examination* (SMMSE) (Harrell y cols., 2000) es un instrumento de cribado cognitivo diseñado para aplicarlo en pacientes con MMSE menor

de 10, siendo más diferenciador y útil en pacientes con MMSE mayor 6. El test consta de 19 ítems que valoran los siguientes 5 dominios cognitivos: información aprendida (conocimientos relacionados con uno mismo: saber el propio nombre, escribirlo, saber la fecha de nacimiento, y deletrear la palabra sol), funciones visoespaciales simples (copiar un cuadrado), funciones ejecutivas (dibujar un círculo a la orden), funciones lingüísticas simples (repetición, denominación y obedecer órdenes) y fluencia semántica simple (generación de categorías de animales). La puntuación oscila entre 0 (peor caso) y 30 (mejor caso). Se tarda en aplicarlo menos de 5 minutos y no requiere formación previa.

En la validación de la escala original (se estudió en 182 pacientes con probable/posible EA de diferente gravedad), las propiedades psicométricas del SMMSE fueron buenas para pacientes con puntuaciones en MMSE entre 5 y 9, la correlación de esa escala con la SMMSE fue de 0,51 ( $p < 0,0001$ ), y de 0,61 ( $p < 0,0002$ ) para los pacientes con MMSE menor de 5. Obtuvo además una fiabilidad interobservador muy alta ( $r=0,99$ ;  $p<0,0001$ ), y una fiabilidad test-retest de 0,75 ( $p<0,0001$ ), con un intervalo entre las dos mediciones de 5 meses (Buiza y cols., 2011).

Los ítems que parecen más sensibles al declive de la capacidad cognitiva son la denominación, la evocación categorial y el conocimiento relativo a la fecha de nacimiento, mientras que dibujar un círculo a la orden, seguir indicaciones simples y conocer el propio nombre se muestran algo más resistentes al deterioro.

La característica más importante y que le diferencia del MEC es que el *efecto suelo* aparece sólo cuando el deterioro cognitivo ha avanzado mucho y el paciente ha llegado casi al mutismo. Así, es capaz de distinguir cambios en el estado cognitivo de pacientes con estadio GDS 5, GDS 6 o GDS 7 (no distinguibles con MEC).

El SMMSE está validado y traducido al español por Buiza y cols. (2005).

### Valoración clínica de demencia

La *Clinical Dementia Rating* (CDR) de Hughes (Hughes, 1982; Morris, 1993). Se desarrolló en 1979 por Hughes como parte del proyecto *Memory and Ageing Project* de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington; y Morris en 1993 realizó algunas modificaciones. Para su elaboración, participaron voluntarios mayores de 65 años sanos o con demencia leve, con la posibilidad de seguimiento anual y disponibilidad de informador

externo. Para su estructuración se utilizaron contenidos pertenecientes a la Escala de Demencia de Blessed (Peña-Casanova y cols., 2005).

Si bien el diagnóstico de demencia es clínico, la CDR se encuentra dentro de las escalas más utilizadas para la determinación de la gravedad de la demencia en estudios de investigación, estudios de evolución y validación de nuevos instrumentos, en este último caso es frecuente su utilización como comparador de la validez concurrente.

La CDR valora 6 dominios cognitivos y funcionales en la demencia mediante una puntuación que asigna a cada dominio un nivel de gravedad. Evalúa las áreas de: memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, vida social, hogar y aficiones y, por último, autocuidado.

El marco de referencia para la aplicación incluye una comparación entre el estado previo y el déficit cognitivo evidenciado durante la evaluación; y es necesario contar con información aportada por un familiar cercano o cuidador del paciente.

Es una escala heteroaplicada mediante una entrevista semiestructurada. El entrevistador puntúa cada área asignando un valor de 0 a 3: 0 puntos si hay ausencia de disfunción, 0,5 puntos si la disfunción es dudosa o muy leve, 1 punto si existen síntomas leves, 2 puntos si existen síntomas moderados y 3 puntos si los síntomas son graves. El área de autocuidado tiene una forma de corrección distinta: 0 si hay ausencia de disfunción, 1 punto si hay disfunción leve, 2 puntos si hay disfunción moderada y 3 puntos si hay disfunción grave (se elimina la posibilidad de puntuación para disfunción dudosa 0,5). Cabe destacar que la escala puntúa déficit en funciones cognitivas y sociales que no estén provocadas por limitaciones físicas funcionales.

La escala arroja dos tipos de resultados: una puntuación siguiendo el algoritmo propuesto por Morris (CDR o CDR-GS) y el denominado “sum of boxes” o “suma de cajas” (CDR-SB o CDR-SOB) que implica la suma de las puntuaciones obtenidas en cada una de las 6 áreas. La CDR es utilizada fundamentalmente para la categorización mientras que la CDR-SB (sum of boxes) presenta un índice general cuantitativo más detallado, mejor sensibilidad en las fases iniciales de la demencia y cierta capacidad predictiva en cuanto a la evolución de la enfermedad (O’Byrne and cols., 2008; Williams y cols., 2013).

La puntuación de la CDR siguiendo el algoritmo de Morris abarca cinco niveles de gravedad: una puntuación de 0 que indica ausencia de demencia; 0,5 puntos que indican

demencia muy leve o dudosa o deterioro cognitivo leve; mayor o igual a 1 punto que indica demencia leve; mayor o igual a 2 puntos que indica demencia moderada; y mayor o igual a 3 puntos que indica demencia grave (Morris y cols., 2001).

La variedad interobservador es buena. Cuando se hace un entrenamiento previo el índice Kappa asciende a 0.62 aunque existen ligeras diferencias cuando se analizan los dominios de forma independiente (Rascovsky y cols., 2011).

Como limitación de la escala cabe citar que fue creada para la evaluación de la gravedad en la enfermedad de Alzheimer y según algunos estudios tendría una menor validez para determinar la gravedad en otro tipo de demencias, como por ejemplo la demencia frontotemporal, en la cual, muchas veces las alteraciones en el área de la memoria no son tan predominantes (Rascovsky y cols., 2011). En cuanto al sistema de clasificación la CDR, si bien es operativa, no siempre se ajusta a la presentación heterogénea que pueden tener este tipo de pacientes.

### **Escala de deterioro global**

La *Global Deterioration Scale (GDS)* (Reisberg y cols., 1982) permite determinar el nivel de deterioro del paciente con demencia según la capacidad total cognitiva y funcional, en base a la observación de éste y datos obtenidos de los cuidadores. Se aplica mediante entrevista, sobre cuestiones planteadas al propio paciente, a sus cuidadores o a las personas que estén en contacto con él.

Presenta una descripción de siete fases características de la evolución del declive cognitivo que van desde la normalidad (envejecimiento fisiológico) a las fases más graves de la demencia. Los estadios del 1 al 3 se consideran estadio predemencia y los estadios de demencia abarcan del 4 al 7:

GDS 1. Normal.

GDS 2. Deterioro muy leve: olvidos subjetivos, pero con exploración normal.

GDS 3. Deterioro leve: dificultad en el trabajo, en la comunicación verbal o al recorrer lugares poco familiares; detectable por la familia; déficit sutil de memoria en la exploración.

GDS 4. Deterioro moderado: disminución de la capacidad para viajar, para contar o

para recordar acontecimientos recientes.

GDS 5. Deterioro moderado grave: necesita ayuda para elegir la ropa; desorientación en tiempo o espacio; recuerda peor el nombre de sus nietos.

GDS 6. Deterioro grave: necesita supervisión para comer y asearse, posible incontinencia; desorientación en tiempo, espacio y posiblemente en identidad.

GDS 7. Deterioro muy grave: pérdida importante de la capacidad verbal, incontinencia y rigidez motora.

El coeficiente Kappa de esta escala es de 0,88. El coeficiente de fiabilidad oscila entre 0,82 y 0,97 (Reisberg y cols., 1982).

Ventajas de la escala GDS: tiene una fuerte correlación con los síntomas clínicos, conductuales y funcionales del proceso degenerativo de la demencia, está influida mínimamente por los antecedentes educacionales o socioeconómicos y cubre un amplio rango de afectación cognitiva (desde envejecimiento normal hasta estadios avanzados de demencia).

## **Inventario neuropsiquiátrico**

El *Neuropsychiatric Inventory*, NPI (Cummings y cols., 1994). El Inventario Neuropsiquiátrico es un instrumento diseñado para evaluar las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes en la demencia. A través de una entrevista con el cuidador, se mide la frecuencia e intensidad de los problemas psicológicos y conductuales relacionados con la demencia.

Contiene un listado de 10 a 12 (dependiendo de la versión utilizada) alteraciones neuropsiquiátricas (delirios, alucinaciones, agitación, depresión/disforia, ansiedad, euforia/júbilo, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, conducta motora sin finalidad, alteraciones del sueño y alteraciones del apetito).

Inicialmente se pregunta sobre la existencia del síntoma, y si la respuesta es positiva, se evalúan la frecuencia y la intensidad del mismo. Cada ítem se puntúa en una escala de frecuencia que va de 0 (inexistente) a 4 (muy frecuentemente o continuamente). La gravedad se puntúa mediante una escala de 3 puntos: leve, moderado y grave. En cada ítem

se realiza el producto entre la frecuencia y la gravedad para obtener un total por ítems. La puntuación final es la suma de las puntuaciones parciales de cada ítem y oscila entre 0 (ausencia de síntomas neuropsiquiátricos) y 144.

La validez del NPI se determinó mediante la comparación de las puntuaciones de las subescalas pertinentes del NPI con las escalas apropiadas de dos instrumentos: del *comportamiento de Patología en la Enfermedad de Alzheimer* (BEHAVE-AD) y la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS).

El inventario tiene una elevada consistencia interna (coeficiente alfa del 0.79) y sensibilidad del 88% (Cummings y cols., 1994).

Existen tres versiones modificadas del NPI: el NPI-NH (para residencias de ancianos, el contenido es el mismo pero formulado de manera diferente, el cuestionario que mide el estrés del familiar se sustituyó por el cuestionario que mide estrés del cuidador (<http://www.dementiamanagementstrategy.com>), el NPI-Q (versión abreviada del NPI utilizada como screening de SPCD en personas con demencia, tiene sólo 28 ítems, la diferencia en la prevalencia de SPCD obtenida entre cada escala fue del 5-2% (más alta para NPI- Q) que se hace menor cuando aumenta la severidad de los SPCD (Kauffer y cols., 2000), y la CGA-NPI (versión del NPI que es administrada por los cuidadores de los pacientes, el índice Kappa se encuentra entre 0.57-0.90 en todos los dominios, mostrando una buena correlación los valores totales del NPI y del CGA-NPI (Kang and cols., 2004).

Fue validado al castellano por Vilalta- Franch en 1.999.

### **Inventario de apatía**

*El Apathy Inventory, (AI)* (Robert y cols., 2002). El inventario de apatía, basado en el formato del Inventario Neuropsiquiátrico, es un instrumento utilizado para obtener información sobre la presencia de apatía en personas con desórdenes cerebrales.

Evalúa tres dimensiones de la apatía: 1) Aplanamiento afectivo, 2) falta de iniciativa y 3) falta de interés.

El cuestionario es contestado por el cuidador y valora estas tres dimensiones según la frecuencia de aparición del síntoma, que va de 0 a 4 (0: no presente a 4: con mucha frecuencia) y la gravedad, puntuada de 1 a 3 (1: leve, con escasa afectación de las

actividades diarias a 3: grave, no responde a ninguna intervención). En cada ítem se realiza el producto entre la frecuencia y la gravedad para obtener un total por ítem. La puntuación final es la suma de las puntuaciones parciales de cada ítem y oscila entre 0 (mejor situación, ausencia de apatía) y 36 (peor situación).

## APADEM- NH

El *APADEM nursing home* (APADEM-NH) (Agüera-Ortiz y cols., 2010; Agüera-Ortiz y cols., 2015). Es la primera escala en lengua castellana desarrollada para la medición de la apatía en pacientes institucionalizados con demencia en nuestro ámbito (se validó en 51 pacientes institucionalizados, con un rango de edad entre 57 y 97 años, con posible/probable EA, en estadios GDS comprendidos entre 4 y 7). Esta escala se desarrolla en el marco teórico del modelo de apatía de Levy y Dubois (2006).

Es un instrumento de valoración heteroaplicado que recoge información proporcionada por un cuidador profesional que posea un óptimo conocimiento del paciente. Consta de 26 ítems que valoran, de manera independiente, los tres dominios de apatía descritos por Levy y Dubois. De éstos, 13 ítems valoran el aplanamiento afectivo-emocional (AA), 6 ítems valoran la inercia cognitiva (IC) y 7 ítems valoran el déficit de pensamiento y conductas autogeneradas (DP). Cada uno de los ítems se puntúa en función de la gravedad (gradación tipo Likert) operativizada por la intensidad del estímulo necesario por parte del cuidador, para la realización de una actividad determinada o la obtención de una emoción concreta: 0 es igual a la no existencia de apatía, emoción o acto espontáneo; 1 equivale a la presencia de apatía leve, mejora con ligera estimulación; 2 es igual a apatía moderada, mejora con estímulos intensos; 3 es igual a apatía grave, no responde a ninguna intervención. Las puntuaciones totales oscilan entre 0 (mejor caso) y 78 (peor caso).

La consistencia interna fue óptima para cada una de las dimensiones (alfa de Cronbach de 0,83 para AA, 0,88 para IC y 0,88 para DP), presentando una alta correlación con escalas de apatía ( $r = 0,59$  (AI) y  $0,64$  (ítem ‘apatía’ del NPI)) y baja con escalas de depresión ( $r = 0,22$  en el ítem ‘depresión’ del NPI y  $r = 0,22$  en la escala de depresión de Cornell), lo que la hace idónea para medir apatía de forma independiente a la presencia de la clínica depresiva. APADEM- NH no tiene efecto techo, ni efecto suelo.

El APADEM-NH permite una valoración satisfactoria, rápida y fiable de los tres



dominios de la apatía en pacientes institucionalizados con demencia.

### **Escala de Cornell para depresión en demencia**

La *Cornell Scale for Depression in Dementia*, (CSDD) (Alexopoulos y cols., 1988) .Este instrumento se utiliza para determinar la presencia y la intensidad de la depresión en ancianos con demencia.

Tiene 19 ítems y evalúa cinco áreas: alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, tristeza, falta de reactividad a acontecimientos alegres, irritabilidad), trastornos de la conducta (agitación, retardo-lentitud, múltiples quejas físicas, pérdida de interés, pérdida de apetito), funciones cíclicas (variación diurna de síntomas de ánimo, dificultad para dormir, despertar múltiple durante el sueño, despertar precoz o de madrugada), signos físicos (pérdida de peso, pérdida de energía) y alteraciones del pensamiento (suicidio, baja autoestima, pesimismo, delirios congruentes al estado de ánimo).

La valoración de la situación afectiva se realiza mediante una entrevista con el cuidador y es completada con una valoración del paciente.

La escala tiene una alta fiabilidad interobservador (Índice de Kappa del 0,67). Tiene una elevada consistencia interna (coeficiente alfa del 0.84) y sensibilidad (Alexopoulos y cols., 1988). Tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 75% para la detección de un episodio depresivo mayor (Watson y cols., 2003).

Cada ítem se puntúa en una escala de 3 puntos: 0 (ausente o no aparece), 1 (ligero o intermitente) y 2 (grave o frecuente). La puntuación total oscila entre 0 (mejor situación) y 38 (peor situación). Puntuaciones superiores a 8 sugieren depresión leve y superiores a 12 depresión moderada o grave.

Fue validada al español por Pujol y cols. (2001).

### **Inventario de agitación de Cohen- Mansfield**

El *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI) (Cohen- Mansfield, 1989), es una escala de 29 ítems en los cuales se valoran las conductas de agitación. Originalmente fue diseñado para uso en el ámbito residencial. La población sobre la que se validó el inventario estaba formada por 408 pacientes institucionalizados que padecían diversas patologías médicas y

presentaban diferentes niveles de afectación cognitiva, oscilando el rango de edad entre los 70 y 99 años. Existen varias versiones que han demostrado su utilidad en la comunidad. El uso del CMAI puede ser auto o heteroaplicado a un cuidador que conozca bien al paciente y que le haya observado regularmente a lo largo de las dos semanas previas a la administración. Cada ítem puntúa de 1 a 7 dependiendo del grado de agitación. Cohen-Mansfield identificó 3 tipos de agitación: comportamiento agitado, comportamiento físico no agresivo y comportamiento agitado verbal.

Las propiedades psicométricas de la CMAI son muy aceptables con una fiabilidad entre entrevistadores que osciló entre 0.88 y 0.92.

Validada al español por Cervilla y cols. (1995). La versión en español consta de 30 ítems.

### **SCOPA- Motor**

Escala breve desarrollada para la valoración de la funcionalidad motora en pacientes con Enfermedad de Parkinson (Marinus y cols., 2004). La escala fue validada en el Reino Unido en una muestra de 85 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática, en tratamiento ambulatorio, en los que no había presencia de demencia.

Valora tres dominios: empeoramiento motor (que valora temblor, bradicinesia, rigidez, estabilidad postural, deglución, forma de andar, de levantarse de la silla y de hablar), actividades de la vida diaria y complicaciones motoras del tratamiento dopaminérgico (valora la presencia y severidad de las disquinesias y de fluctuaciones motoras). Cada ítem se puntúa en una escala de 4 grados, desde 0 (normal) a 3 (grave). Existen 25 ítems: 14 valoran el empeoramiento motor, 7 ítems valoran la presencia de dificultad en la vida diaria y 4 ítems valoran la presencia de complicaciones motoras. La puntuación oscila entre 0 (mejor caso) y 75 (peor caso). El tiempo medio de aplicación es de 8 minutos.

La fiabilidad interobservador fue del 0.27 al 0.83 en el dominio de empeoramiento motor, del 0.58 al 0.82 en el dominio actividades de la vida diaria y del 0.65 al 0.92 en el dominio de complicaciones motoras secundarias al tratamiento. La correlación con otras escalas que miden alteraciones motoras en enfermedad de Parkinson, como *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*, fue buena ( $r=0,85$ ).

Validada al español por Martínez- Martín y cols. (2005).

### **Prueba breve de evaluación de funcionalidad**

*La Functioning Assessment Short Test (FAST)* (Rosa y cols., 2007), diseñada para la valoración clínica del deterioro en el funcionamiento específico de los pacientes con trastornos mentales (especialmente trastorno bipolar). El criterio de normalidad que se aplica es el funcionamiento que tendría un individuo normal de la misma edad, sexo y nivel sociocultural. El marco de referencia temporal son las dos últimas semanas. Es un instrumento heteroaplicado para ser utilizado por un clínico entrenado. El tiempo medio de administración es de 3 a 6 minutos.

El FAST tiene una buena consistencia interna (alfa de Cronbach 0,91) y una buena fiabilidad test-retest de 0,98.

Consta de 24 ítems que se agrupan en las siguientes 6 áreas (autonomía, funcionamiento laboral, finanzas, relaciones interpersonales con la familia, ocio). Cada ítem se puntúa en una escala de 4 grados, desde 0 (ninguna dificultad) a 3 (muchacha dificultad).

Proporciona una puntuación global que es la suma de las puntuaciones en todos los ítems. Esta puntuación oscila entre 0 (mejor caso) y 72 (peor caso). No existiendo puntos de corte establecidos; a mayor puntuación, mayor dificultad en el funcionamiento del sujeto.

### **Índice de katz de independencia de las actividades de la vida diaria**

Fue desarrollada por S. Katz y cols. (1963) e inicialmente pretendía valorar el funcionamiento de pacientes con fractura de cadera. En la actualidad se utiliza para la evaluación del funcionamiento en los enfermos crónicos, proporcionando información sobre el nivel de independencia del paciente.

Es una escala heteroaplicada, siendo el clínico el que valora lo que el paciente hace realmente (y no lo que es capaz de hacer, este matiz es diferente al de las otras escalas de funcionalidad). El marco de referencia temporal es el momento actual (Álvarez y cols., 1992).

Consta de 6 ítems en los que se valora la independencia (puntuá 0) o dependencia (puntuá 1) (escala dicotómica) para cada uno de ellos. Los seis dominios valorados son los siguientes:

- Independencia del paciente en cinco actividades de la vida diaria (en orden jerárquico): baño, vestido, uso del váter, movilidad y alimentación.
- Continencia esfinteriana.

Existen dos métodos de corrección: a) un método va desde la A (paciente independiente para todas las funciones), a la G (paciente dependiente en todas las funciones); b) el segundo método de corrección proporciona una puntuación que oscila del 0 (independiente en las seis actividades evaluadas) al 6 (dependiente en las seis actividades evaluadas) (Álvarez y cols., 1992).

Es un índice con buena consistencia interna y validez. Su concordancia con otros test de ABVD es alta. Asimismo, ha demostrado ser un predictor eficaz de la expectativa de vida activa (a mayor puntuación menor expectativa de vida activa) (Tigrás- Ferrín y cols., 2011).

Buena reproducibilidad tanto intraobservador (con coeficientes de correlación entre 0.73 y 0.98) como interobservador con una concordancia próxima al 80%, siendo mayor cuando se aplica en los pacientes menos deteriorados.

La valoración de tareas dependientes de las extremidades superiores está limitada y presenta poca sensibilidad al cambio. El índice de Katz es más eficaz en la valoración de funcionalidad de los pacientes enfermos. La puntuación del mismo no se relaciona con la gravedad de la patología de base (Tigrás- Ferrín y cols., 2011).

Es la escala de funcionalidad más utilizada en población geriátrica. De utilidad tanto en pacientes institucionalizados como en ambulatorios.

### **Índice de Lawton y Brody**

Desarrollada por Lawton y Brody (1969), en el *Philadelphia Geriatric Center* para la evaluación de autonomía física y las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) en población anciana institucionalizada o no. Muy utilizada tanto a nivel internacional como a nivel nacional.

Evalúa la capacidad funcional mediante 8 ítems: capacidad para utilizar el teléfono, hacer compras, preparar la comida, realizar el cuidado de la casa, lavado de la ropa, utilización de los medios de transporte, responsabilidad respecto a la medicación y administración de su economía. A cada ítem se le asigna un valor numérico: 1 (si el paciente es independiente) o 0 (si el paciente es dependiente). La puntuación final es la suma del valor de todas las respuestas y oscila entre 0 (máxima dependencia) y 8 (independencia total). La información se obtiene preguntando directamente al individuo o a su cuidador principal. El tiempo medio requerido para su realización es de 4 minutos (Tigrás y cols., 2012).

Presenta un coeficiente de reproductividad inter e intraobservador alto (0.94).

Se ha determinado una adecuada validez concurrente con otras escalas que valoran actividades de la vida diaria.

Sus ventajas: permite estudiar y analizar no sólo la puntuación global sino también cada ítem, muy sensible para detectar las primeras señales de deterioro del anciano, útil a nivel clínico y en investigación.

Su principal limitación es la influencia de aspectos culturales y del entorno sobre las variables que estudia. Más apropiada para valorar funcionalidad en las mujeres.

No está validada al castellano pero fue traducida al español por Kane y Kane (1993).

### **Escala QUALID**

La *Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale*, (*QUALID*) (Weiner y cols., 2000). La escala QUALID fue construida por un grupo de profesionales clínicos con amplia experiencia en el manejo de pacientes con demencia. Desarrollada a partir del instrumento *Activity and Affect Indicators of QOL* creado por Albert y cols. (1996). Está diseñada para valorar calidad de vida (CV) en personas con demencia grave institucionalizadas. La escala QUALID está basada en la información que proporciona el cuidador profesional, quien contesta a través de una entrevista estructurada, puntuando la CV del enfermo. Los informantes han de haber hecho repetidas observaciones del comportamiento del paciente durante la última semana. El tiempo medio de administración del cuestionario es de 5 minutos y tiene 11 ítems referidos a comportamientos observables, indicativos de su experiencia individual respecto a la CV del paciente. La escala incluye observación de

estados subjetivos y afectivos de pacientes en su vida diaria (si sonríe, llora, parece triste, molesto, irritable o tranquilo) y comportamientos de confort o malestar en actividades básicas de la vida diaria consideradas importantes desde el punto de vista social (si disfruta comiendo, tocando o interactuando con los demás). Los ítems se puntúan según la frecuencia de aparición en una escala Likert con 5 opciones de respuesta. La puntuación total de la escala oscila entre 11 (mejor calidad de vida) y 55 (peor calidad de vida) (León-Salas y Martínez-Martín, 2010). La versión original del instrumento se utilizó en 42 residentes de una unidad especial de demencia, con una media de 12 en el MMSE, y presentó buenas propiedades psicométricas (Weiner y cols., 2000).

Validado al español por Garre-Olmo (2010).

### Escala QOL- AD

La *Quality of Life in Alzheimer's disease scale*, (QOL-AD) (Logsdon y cols., 1999; Logsdon y cols., 2002). El instrumento QOL-AD fue creado por Logsdon y cols. a partir de una revisión realizada de la literatura médica sobre calidad de vida en población geriátrica, teniendo como referencia las 4 áreas que Lawton consideró importantes en la calidad de vida de las personas mayores: bienestar psicológico, calidad de vida percibida, nivel de competencia y factor ambiental (Lawton, 1994). La QOL-AD está diseñada para evaluar la calidad de vida de personas con demencia desde dos puntos de vista: paciente y cuidador. Tanto la versión del paciente como la del cuidador, constan de 13 ítems: salud física, energía, estado de ánimo, condiciones de vida, memoria, familia, matrimonio, vida social, visión general de sí mismo, capacidad para realizar las tareas en casa, capacidad para hacer cosas por diversión, situación económica y vida en general. Las respuestas a las preguntas se puntúan en una escala tipo Likert con 4 opciones de respuesta que van de 1 (malo) a 4 (excelente). Sumando las puntuaciones de los 13 ítems, se obtiene una puntuación total o global de calidad de vida, que varía de 13 (peor) a 52 (mejor). Todos los ítems se puntúan considerando la situación o el estado actual del paciente. La QOL-AD es fácil de aplicar y puntuar, es breve y generalmente se pasa en menos de 10 minutos. La *QOL-AD versión paciente* sólo es válida en sujetos con MMSE > 10, sin embargo, la *QOL-AD versión cuidador* resultó ser útil en todos los estadios de la enfermedad (León-Salas y Martínez-Martín, 2010).

Se evaluaron sus propiedades psicométricas en un grupo de 77 sujetos con EA

(cuya media en el MMSE era de 17 puntos) y sus cuidadores, resultando positivas (Logsdon y cols., 1999), y en 177 personas mayores con distintos niveles de deterioro cognitivo (cuya media en el MMSE oscilaba entre 4 y 29) y sus cuidadores (Logsdon y cols., 2002), resultando también positivas y demostrando que la QOL-AD versión paciente sólo es válida en sujetos con MMSE > 10.

La QOL-AD fue validada al español por Conde-Sala y cols. (2009).

## ELECCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

### Evaluación Basal

Atendiendo a los objetivos propuestos en nuestro estudio y tomando de referencia la bibliografía revisada previamente, se eligieron las siguientes variables para medir los SPCD y sus posibles correlaciones con otros parámetros clínicos:

### Variables sociodemográficas

Se recogieron las siguientes variables: el género, la edad, el estado civil, tenencia de hijos, nivel de estudios, ocupación principal (trabajo desarrollado la mayor parte de la vida laboral), años que estuvo ocupado, localidad de nacimiento, localidad de residencia, presencia de ocio activo (bailar, ejercicio físico, andar, etc.), presencia de ocio pasivo (escuchar la radio, ver TV, juegos de mesa, etc.), ocio cultural (ir al cine/teatro, visitar museos/exposiciones, tocar algún instrumento, etc.), ocio social (ir a misa, participar en voluntariados, reuniones con familiares/amigos), red familiar y social, convivencia previa al ingreso y el cuidador principal del paciente (Tabla 1).

Tabla 1. Variables sociodemográficas de la población de estudio.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS I (n 317)	
Estado civil	soltero casado/en pareja divorciado/separado
Sexo	mujer hombre
Edad	
Hijos	no sí
Nivel de estudios	no lee lee pero no escribe lee y escribe recados estudios primarios estudios de bachiller estudios universitarios
Ocupación principal	dirección de las empresas y administraciones públicas técnicos y profesionales científicos e intelectuales técnicos y profesionales no universitarios empleados de tipo administrativo trabajadores en servicios de restauración, personales, comercios trabajadores cualificados en agricultura/pesca artesanos y trabajadores cualificados en industria operadores de instalaciones, maquinaria, montadores trabajadores no cualificados Amas de casa



<b>Años que estuvo ocupado</b>	< 10 11- 20 21- 30 31-40 41-50 > 50
<b>Localidad de nacimiento</b>	< 100 hab 101- 1.000 hab 1.001- 2.000 hab 2.001- 5.000 hab 5.001- 10.000 hab 10.001- 50.000 hab 50.001- 200.000 hab 200.001- 500.000 hab
<b>Localidad de residencia</b>	> 500.001 hab < 100 hab 101- 1.000 hab 1.001- 2.000 hab 2.001- 5.000 hab 5.001- 10.000 hab 10.001- 50.000 hab 50.001- 200.000 hab 200.001- 500.000 hab > 500.001 hab
<b>Ocio activo</b>	no
	si
<b>Ocio pasivo</b>	no
	si
<b>Ocio cultural</b>	no
	si
<b>Ocio social</b>	no
	si
<b>Red familiar y social</b>	no se relacionaba sólo se relacionaba con la familia sólo se relacionaba con amigos/ vecinos se relacionaba con familia y amigos/vecinos
<b>Convivencia previa al ingreso en residencia</b>	solo/a en pareja con pareja e hijos con algún miembro de su familia de la misma generación  con algún miembro de su familia de otra generación con miembros de la familia de manera rotativa en una residencia con un empleado del hogar Otro
<b>Cuidador principal</b>	cónyuge o pareja Hija Hijo Nuera Hermana Hermano Algún otro familiar (mujer) Algún otro familiar (hombre) Personas contratadas  Personas de los servicios sociales públicos

### Variables médicas

A nivel clínico, se consideraron las siguientes variables médicas: presencia de hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL), fibrilación auricular (FA), cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular (ACV), tabaquismo, abuso de alcohol, epilepsia, traumatismo craneoencefálico (TCE) (Tabla2).

### Variables psiquiátricas

Desde el punto de vista psiquiátrico se consideraron las siguientes variables: antecedentes de trastorno bipolar, antecedentes de episodio depresivo mayor, de episodio depresivo menor y/o trastorno distímico, trastornos psicóticos, síndromes de ansiedad (Tabla 2).

### Variables que miden gravedad

Los grupos de estudio se realizaron según la gravedad de la demencia que presentaba el paciente en la *evaluación basal*. Se prefirió usar la *Global Dementia Scale* versus la CDR, dado que la GDS ofrece una gradación más minuciosa de la gravedad de la demencia.

### Variables cognitivas

Para la valoración del estado cognitivo se eligieron el *Severe Mini-Mental State Examination* (SMMSE) y el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). Como se mencionó anteriormente el SMMSE permite valorar cambios a nivel cognitivo en estadios más graves de la demencia al no verse afectada por el *efecto suelo* (Tabla 2).

### Variables psicopatológicas

Para la valoración de la apatía se utilizó la escala APADEM-NH, Inventario de Apatía y el NPI (ítem NPI apatía); definiéndose como variable los valores medios obtenidos en cada una de ellas.

Para la valoración de la clínica depresiva se utilizó la escala de depresión de Cornell y el NPI (ítem NPI depresión), definiéndose como variable los valores medios obtenidos en cada una de ellas.

Para la valoración de la clínica de agitación y agresividad se utilizó el inventario de agitación de Cohen-Mansfield y el NPI (ítem NPI agitación), definiéndose como variable los valores medios obtenidos en cada una de ellas.

Para la valoración de la clínica psicótica (ideas delirantes y alucinaciones), clínica de ansiedad, síntomas de irritabilidad, síntomas de euforia, síntomas de desinhibición, conducta motriz anómala, alteraciones del sueño y del apetito; se utilizó el NPI. Se definieron como variables los valores medios obtenidos en cada ítem del NPI (Tabla 2).

### **Variables de función motora**

La valoración de la presencia de alteraciones motoras quedó recogida con la escala SCOPA-motor (Tabla 2).

### **Variables de funcionalidad**

Para la valoración del estado funcional se eligieron los índices de Katz, FAST y escala Lawton y Brody. Se definieron como variables los valores medios obtenidos en cada uno de los índices anteriores (Tabla 2).

### **Variables de calidad de vida**

Para la valoración de la calidad de vida se eligieron las escalas QUIALID y QoL-AD. Se definieron como variables los valores medios obtenidos en cada una de éstas (Tabla 2).

## **Evaluaciones sucesivas**

Las variables utilizadas en las evaluaciones sucesivas fueron las siguientes:

- Variable de “sexo” para describir el comportamiento de los SPCD, tanto de forma basal como evolutiva, en ambos sexos.
- De las variables descritas previamente en la evaluación basal, se utilizaron las variables para la valoración de la gravedad de la demencia, las variables que miden síntomas psicológicos y conductuales (SPCD), variables que valoran las alteraciones motoras, la funcionalidad y la calidad de vida.

**Tabla 2. Variables utilizadas en la evaluación basal**

Variables médicas	HTA
	DM
	DL
	FA
	Cardiopatía isquémica
	ACV
	tabaquismo
	abuso de alcohol
	epilepsia
	TCE
Variables psiquiátricas	T. Bipolar
	Episodio depresivo mayor
	E. Depresivo menor/t. Distímico
	T. Psicóticos Síndromes de ansiedad
Variables que valoran gravedad	CDR (0, 1, 2, 3)
	GDS (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)
Variables cognitivas	SMMSE
	MEC
Variables psicopatológicas	NPI (0= no significativo, 1-3= leve, 4 ó > = significativo)
	Escala de Cornell
	APADEM-NH66
	Inventario de Apatía
	Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield
Variables que valoran funcionalidad	Índice de Katz
	Índice de FAST
	Escala de Lawton y Brody
Variables de calidad de vida	QUALID
	QoL-AD
Variable de función motora	SCOPA- MOTOR

## Obtención de información sobre mortalidad/ supervivencia

Se estudió la supervivencia durante el periodo de seguimiento. Para ello, se definió la variable “vivo” que determinaba el estado de vida/muerte al final del estudio (30 Septiembre de 2015).

Las defunciones ocurridas durante el reclutamiento y seguimiento de la cohorte eran informadas al equipo investigador por parte del personal del CAFRS (si el paciente residía en el centro) y/o familiares (si el paciente no residía en el centro).

La variable “tiempo” fue calculada como *meses de seguimiento* desde la fecha de la evaluación basal hasta la fecha de defunción, en el caso de los participantes fallecidos (evento a estudio) o hasta la 30 de Septiembre de 2015 en los participantes vivos.

Para el estudio de supervivencia se tuvieron en cuenta las siguientes variables: la edad de los sujetos de la muestra, el sexo, la presencia de antecedentes médicos (hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, traumatismo craneoencefálico, epilepsia), antecedentes psiquiátricos (episodio depresivo mayor, episodio depresivo menor/trastorno distímico, síndromes de ansiedad, trastornos psicóticos) y los distintos SPCD (valores medios de cada SPCD obtenidos a través de las escalas anteriormente mencionadas).

## DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Según el diseño de nuestro estudio, en un primer momento para el análisis descriptivo transversal, realizado con los datos procedentes de la *evaluación basal*, se dividió la muestra según el estadio GDS obtenido por cada paciente. Así se obtienen cuatro grupos de estudio: GDS 4, GDS 5, GDS 6 y GDS 7. En relación a estos grupos se referirán la mayoría de las variables recogidas en la evaluación basal.

Para el estudio descriptivo evolutivo de las diversas mediciones (cognitivas, psicopatológicas, motricidad, funcionalidad y calidad de vida) realizadas durante el periodo de seguimiento en cada una de las reevaluaciones posteriores (desde la evaluación 1 a la 13) se calcula, para cada paciente y escala, la media de las puntuaciones obtenidas en todas las evaluaciones en las que el paciente se encontraba en el mismo GDS. Obteniéndose de esta manera, un único valor por paciente y escala en cada estadio de gravedad de la demencia (GDS) en el que el paciente se encontró durante el periodo de seguimiento.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo un consentimiento informado escrito de todos los pacientes y/o representantes legales, siendo el mismo, un criterio de inclusión para participar en el estudio.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía (Madrid).

La elaboración de este consentimiento se acoge a la Declaración de Madrid (1996). Se respetaron las normas de la Declaración de Helsinki y, de acuerdo al artículo 5 de la Ley 14/2007 del 3 de Julio de Investigación Biomédica. Conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, se garantizó la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales.

El acceso a los datos del paciente se realizó exclusivamente con fines de investigación y clínicos; garantizando la confidencialidad. Una vez recogidos los datos, se asignó un código a cada individuo y se destruyeron los datos identificativos.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas de la muestra. Las variables cualitativas se presentaron con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación típica (DT).

La muestra se clasificó básicamente en cuatro grupos {GDS=4,5,6,7} de estudio atendiendo al estadio GDS basal que presentaban los sujetos en la evaluación basal. Las características basales de los diferentes grupos de estudio, se analizaron mediante el *análisis de la varianza* (ANOVA F), estudio que se completó con la realización de la *prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis*; y con el *test de la chi-cuadrado de Pearson* ( $X^2$ ) para el análisis de dos variables categóricas.

Se realizaron representaciones gráficas y test estadísticos referenciando el resto de las escalas a la escala GDS tomada como referencia. Para ello se calcula, para cada paciente y escala, las medias de las puntuaciones en aquellas revisiones donde GDS tomaba un valor fijo. Así, APADEM\_4 sería la media de las puntuaciones del paciente en la escala APADEM en las revisiones donde presentaba GDS=4. De esta forma se analiza cómo evoluciona cada escala cuando aumenta el nivel de GDS.

Se valoran, de esta forma, las variables psicopatológicas (SMMSE, MEC, NPI, APADEM-NH, inventario de apatía, Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield, escala de depresión de Cornell), variables motoras (SCOPA- motor), variables de funcionalidad (índice de Katz, índice FAST, índice de Lawton y Brody) y variables de calidad de vida (escala QUALID, escala QoL-AD).

Además de la ilustración gráfica, se utilizó la *t de Student para muestras pareadas* para comparar estadísticamente las diferencias de una misma variable en los diferentes estadios GDS.

Se aplican *correcciones de Bonferroni* cuando se realizan comparaciones múltiples.

Para el estudio de la existencia de asociación entre dos variables cuantitativas se realizó un estudio de *Regresión Lineal Simple* (estudio de correlaciones).

Para el estudio de supervivencia se realizó análisis univariante según *método de Kaplan Meier*, para poder estimar las tasas de supervivencia en el periodo estudiado; mediante el *estadístico Log- Rank* se determinó la igualdad o no de las distribuciones de supervivencia en



diferentes grupos; de esta manera, se estudió la existencia de asociación entre las diferentes variables con la mortalidad.

Se realiza un análisis multivariante de la supervivencia con la técnica de *Regresión de Cox*.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I menor a 0.05

El paquete estadístico que se utilizó para el análisis fue IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 22.0.

Para la interpretación de los resultados de este apartado se consultó el trabajo de Sánchez y cols. (1996).

## ***IV. Resultados***

# RESULTADOS

## DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se reclutaron un total de 317 pacientes de forma consecutiva, con demencia moderada y grave (estadios GDS entre 4 y 7 y /o estadios CDR entre 2 y 3), durante un periodo de tiempo que abarcó desde Junio de 2007 hasta Septiembre de 2015.

A los pacientes y cuidadores principales se les realizaron diversas entrevistas, la primera de ellas al inicio del seguimiento (evaluación basal) y posteriormente cada 6 meses hasta la finalización del estudio, el fallecimiento de los mismos o la baja del seguimiento por otro motivo.

### Características sociodemográficas

Del total de los 317 pacientes, el 22,7% (n= 69) son hombres y el 77,3% (n= 248) son mujeres.

La edad de los pacientes de nuestra muestra oscila entre 56 y 98 años, siendo la edad media de 81, 51 años (DT 6,8).

La edad media de los hombres es de 80,18 (DT 6,37) años y la edad media en mujeres es de 81,89 (DT 6,84) años.

El estado civil de nuestra muestra era el siguiente: el 5,4% de los pacientes eran solteros, el 38% eran casados y el 53,3% estaban separados.

El 93,8% habían tenido hijos versus el 6,2% que no los habían tenido.

Respecto al nivel de estudios, el 7,3% no leía, el 1,5% leía pero no escribía, el 15,1% leía pero sólo era capaz de escribir recados, el 66,4% de los pacientes de nuestra muestra tenían estudios primarios, el 9,3% habían realizado estudios de bachiller y sólo el 0,4% tenían estudios universitarios.

Si atendemos a la ocupación de los pacientes de nuestra muestra podemos decir que el 1,9% trabajaron en la dirección de empresas y administraciones públicas, el 0,8% eran técnicos o realizaban profesiones científicas y/o intelectuales, el 3,5% fueron técnicos y

realizaron profesiones no universitarias, el 1,9% desarrollaron un trabajo como administrativos, el 18,5% desarrolló un empleo en el sector de restauración y comercio, el 0,8% de los pacientes desarrolló un trabajo cualificado en el campo de la agricultura y/o de la pesca, el 8,5% desarrolló un trabajo como artesano o cualificado en la industria, el 10,0% de los pacientes realizó un trabajo no cualificado y el 50,3% de la muestra trabajó como ama de casa.

Respecto al tiempo de ocupación, el 4,7% de los pacientes estuvo 10 años o menos desarrollando su ocupación principal, el 28,9% entre 11 y 20 años, el 15,6% entre 21 y 30 años, el 24,1% entre 41 y 50 años y el 3,2% más de 50 años.

En cuanto a la localidad de nacimiento, el 9,7% nació en una localidad de menos de 100 habitantes, el 23,2% nació en una localidad de entre 101 y 1.000 habitantes, el 8,1% en una localidad de entre 1.001 y 2.000 habitantes, el 12,0% en una localidad con un número de habitantes comprendido entre 2.001 y 5.000, el 6,6% nació en una localidad con un número de habitantes entre 5.001 y 10.000, el 9,3% en una localidad entre 10.001 y 50.000 habitantes, el 9,3% en una localidad entre 50.001 y 200.000, el 20,6% nació en una localidad entre 200.001 y 500.000 habitantes y, finalmente, el 1,2% nació en una localidad con más de 500.001 habitantes.

Respecto al lugar de residencia principal, el 84,8% de nuestra muestra vivió en una ciudad de más de 500.001 habitantes, el 1,2% en una localidad de entre 200.001 y 500.000 habitantes, el 5,0% en una localidad entre 50.001 y 200.000 habitantes, el 0,8% en una localidad de 10.001 y 50.000 habitantes, el 0,8% en una localidad entre 5.001 y 10.000 habitantes, el 1,9% de los pacientes de nuestra muestra vivió en una localidad de entre 2.001 y 5.000, el 1,2% en una localidad de 1.001 a 2.000 habitantes, el 3,1% en una localidad entre 101 habitantes y 1.000 habitantes y el 1,2% de nuestra muestra vivió en una localidad de menos de 100 habitantes.

En cuanto al ocio, el 62,9% de los pacientes de nuestra muestra realizaban ocio activo (ej.: bailar, realizar ejercicio físico, andar, etc.) versus el 37,1% que no lo realizaban. El 82,6% de los pacientes realizaban ocio pasivo (entendido como aquel ocio practicado al escuchar la radio, ver televisión, jugar a juegos de ocio, etc.) versus el 17,4% que no lo realizaba. El 56,6% realizaba ocio cultural (ej.: ir al cine o al teatro, visitar museos o exposiciones, tocar algún instrumento, etc.) versus el 43,4% que no lo realizaba. Por último, respecto al ocio social (entendido como el realizado al participar en voluntariados,

ir a misas, reuniones con amigos y familiares, ect.) el 46,7% de los pacientes si lo realizaban versus el 53,3% que no lo realizaban.

Atendiendo a la red familiar y social, el 3,9% no mantenía relaciones sociales, el 12,7% sólo se relacionaba con la familia, el 2,7% sólo se relacionaba con vecinos y/o amigos y el 80,7% de los pacientes de nuestra muestra se relacionaba tanto con familiares como con amigos y/o vecinos.

Respecto a la convivencia previa al ingreso en la residencia, el 8,5% de la muestra vivía solo/a, el 25,5% en pareja, el 4,2% con pareja e hijos, el 1,2% con algún miembro de su familia de la misma generación, el 24,7% con algún miembro de otra generación, el 3,9% con miembros de la familia pero de forma rotativa, el 27,4% en una residencia, el 4,2% con un empleado del hogar y el 0,4% de otro modo no especificado anteriormente.

El cuidador principal de los pacientes que participaban en nuestro estudio fue en el 26,6% de los casos la pareja o cónyuge, en un 42,7% de los casos la hija del paciente, en un 11,7% de los casos el hijo del paciente, un 2,7% la nuera, un 2,7% la hermana del paciente, en un 0,8% de los casos el hermano, 1,9% otro familiar mujer del paciente, 0,4% otro familiar hombre del paciente, en un 9,3% de los casos los cuidadores principales eran personas contratadas y en el 1,2% eran los servicios sociales públicos (Tabla 3).

Tabla 3. Características sociodemográficas I de la población de estudio.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS I (n 317)		FRECUENCIA (%)
Estado civil	Soltero	6,5%
	Casado/en pareja	39,2%
	Divorciado/separado	54,3%
Hijos	No	6,2%
	Sí	93,8%
Nivel de estudios	No lee	7,3%
	Lee pero no escribe	1,5%
	Lee y escribe recados	15,1%
	Estudios primarios	66,4%
	Estudios de bachiller	9,3%
	Estudios universitarios	0,4%
Ocupación principal	Dirección de las empresas y administraciones públicas	1,9%
	Técnicos y profesionales científicos e intelectuales	0,8%
	Técnicos y profesionales no universitarios	3,5%
	Empleados de tipo administrativo	1,9%
	Trabajadores en servicios de restauración, personales, comercios	18,5%
	Trabajadores cualificados en agricultura/pesca	0,8%
	Artesanos y trabajadores cualificados en industria	8,5%
	Operadores de instalaciones, maquinaria, montadores	3,5%
	Trabajadores no cualificados	10,0%
	Amas de casa	50,6%
Años que estuvo ocupado	< 10	4,7%
	11- 20	28,9%
	21- 30	15,6%
	31-40	23,5%
	41-50	24,1%
	> 50	3,2%
Localidad de nacimiento	< 100 hab	9,7%
	101- 1.000 hab	23,2%
	1.001- 2.000 hab	8,1%
	2.001- 5.000 hab	12,0%
	5.001- 10.000 hab	6,6%
	10.001- 50.000 hab	9,3%
	50.001- 200.000 hab	9,3%
	200.001- 500.000 hab	1,2%
	> 500.001 hab	20,6%
Localidad de residencia	< 100 hab	1,2%
	101- 1.000 hab	3,1%
	1.001- 2.000 hab	1,2%
	2.001- 5.000 hab	1,9%
	5.001- 10.000 hab	0,8%
	10.001- 50.000 hab	0,8%
	50.001- 200.000 hab	5,0%
	200.001- 500.000 hab	1,2%
	> 500.001 hab	84,8%

Tabla 4. Características sociodemográficas II de la población de estudio (continuación).

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS II (n 322)		FRECUENCIA (%)
<b>Ocio activo</b> (bailar, ejercicio físico, andar, etc.)	no	62,9%
	si	37,1%
<b>Ocio pasivo</b> (escuchar la radio, ver TV, juegos de mesa, etc.)	no	17,4%
	si	82,6%
<b>Ocio cultural</b> (ir al cine/teatro, visitar museos/exposiciones, tocar algún instrumento, etc.)	no	56,6%
	si	43,4%
<b>Ocio social</b> (ir a misa, participar en voluntariados, reuniones con familiares/amigos)	no	53,3%
	si	46,7%
<b>Red familiar y social</b>	no se relacionaba	3,9%
	sólo se relacionaba con la familia	12,7%
	sólo se relacionaba con amigos/vecinos	2,7%
	se relacionaba con familia y amigos/vecinos	80,7%
<b>Convivencia previa al ingreso en residencia</b>	solo/a	8,5%
	en pareja	25,5%
	con pareja e hijos	4,2%
	con algún miembro de su familia de la misma generación	1,2%
	con algún miembro de su familia de otra generación	24,7%
	con miembros de la familia de manera rotativa	3,9%
	en una residencia	27,4%
	con un empleado del hogar	4,2%
<b>Cuidador principal</b>	otro	0,4%
	Cónyuge o pareja	26,6%
	Hija	42,7%
	Hijo	11,7%
	Nuera	2,7%
	Hermana	2,7%
	Hermano	0,8%
	Algún otro familiar (mujer)	1,9%
	Algún otro familiar (hombre)	0,4%
	Personas contratadas	9,3%
	Personas de los servicios sociales públicos	1,2%

## Características clínicas

### Diagnóstico de la muestra

Los pacientes eran remitidos al Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía con sospecha de posible/probable Enfermedad de Alzheimer. Posteriormente eran examinados por diferentes clínicos, realizándoseles una evaluación completa (como se detalló en apartado de *material y métodos*); obteniéndose posteriormente, a esta evaluación, un diagnóstico final que fue utilizado durante el resto del estudio.

En nuestra muestra (n= 317), el 17,4% de los pacientes fueron diagnosticados de posible EA, el 50,3% pacientes con probable EA, el 15,8% de los pacientes padecían EA y enfermedad cerebrovascular, el 7,7% de los pacientes tenían DCL, el 5,9% de los pacientes sufrían DP (5,9%) y sólo el 2,8% de los pacientes tenían DFT (2,8%).

Como observamos, la mayor parte de los pacientes que participan en este estudio (67,7%) fueron diagnosticados de probable/ posible Enfermedad de Alzheimer.

Si atendemos al sexo y al diagnóstico de los pacientes, observamos que de el 52,0% de las mujeres que participaron en nuestro estudio eran diagnosticadas de EA probable versus el 43,8% de los hombres. Del mismo modo, recibían diagnóstico de EA posible el 17,7% de las mujeres de nuestro estudio versus el 16,4% de los hombres. El 15,3% de las mujeres de la muestra recibieron diagnóstico de EA más EV versus el 17,8% de los hombres. El 6,8% de las mujeres de nuestro estudio fueron diagnosticadas de DCL probable versus el 11,0% de los hombres. El 2,4% de las mujeres fueron diagnosticadas de DFT versus el 4,1% de los hombres. El 5,6% de las mujeres de nuestra muestra fueron diagnosticadas de demencia más EP versus el 6,8% de los hombres. No se hallaron diferencias significativas entre el diagnóstico y el género en nuestra muestra.



### Estadios de la demencia en la *evaluación basal*

En el momento del ingreso en la institución los pacientes se encontraban en los siguientes estadios evolutivos de la enfermedad (Tabla 5):

- El **GDS 4** estaba formado en la evaluación basal por 24 pacientes. Tenían GDS4 el 7,7% de los pacientes, de los cuales, 9 eran hombres con una edad media de 79,89 (DT 5,06) años y 14 eran mujeres con una edad media de 77,64 (DT 6,82) años.
- El **GDS 5** en la evaluación basal estaba compuesto por 82 pacientes, el 25,7% de la muestra; 17 hombres con una edad media al inicio del seguimiento de 80,12 (DT 5,16) años y 63 mujeres con una edad media de 82,43 (DT 5,72) años.
- El **GDS 6** está compuesto en la evaluación inicial por 150 pacientes, el 47,7% de la muestra, de los cuales, 26 eran hombres y 124 eran mujeres, con edades medias al inicio del seguimiento de 82,88 (DT 6,33) años y 82, 79 (DT 6,83) años respectivamente.
- El **GDS 7** está formado al inicio del seguimiento por 58 pacientes. El 18,9% de la muestra. De éstos, 15 eran hombres, con una media de 75,47 (DT 5,54) años de edad y 43 mujeres de 79,88 (DT 7,72) años de edad media.

**Tabla 5. Muestra la edad de hombres y mujeres, en relación al GDS basal, al inicio del estudio.**

Global Deterioration Scale	Sexo	N	Edad media (DT)
4	Hombre	9	79,89 (5,06)
	Mujer	14	77,64 (6,82)
5	Hombre	17	80,12 (5,16)
	Mujer	63	82,43 (5,72)
6	Hombre	26	82,88 (6,33)
	Mujer	124	82,79 (6,83)
7	Hombre	15	75,47 (5,54)
	Mujer	43	79,88 (7,72)

En nuestro estudio la gravedad de la demencia también se midió utilizando la *Clinical Dementia Rating* (CDR). Si atendemos a esta escala, observamos que en nuestra muestra (n=317), el 5,6% de los pacientes tenían una demencia leve (CDR=1), el 40,6% de la muestra tenía demencia moderada (CDR=2) y el 53,8% tenía una demencia grave (CDR=3).

### Antecedentes personales médicos

En nuestro estudio se recogieron los siguientes antecedentes médicos: hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL), fibrilación auricular, (FA), antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, tabaquismo, abuso de alcohol, antecedentes de epilepsia, de traumatismo craneoencefálico (TCE) y de retraso mental y/o otras alteraciones del neurodesarrollo (RM).

- **Hipertensión arterial:** el 62,5% de la muestra de nuestro estudio sufría HTA. Si atendemos al sexo, el 65,6% mujeres de nuestra muestra eran hipertensas versus el 52,1% de los hombres. Existiendo una diferencia significativa entre el género y la existencia de hipertensión.
- **Diabetes mellitus:** el 27,9% de la muestra eran diabéticos. Si atendemos al sexo, el 28,6% de las mujeres eran diabéticas versus el 25,4%. No existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos respecto a esta variable.
- **Dislipemia:** el 45,4% de los pacientes de nuestro estudio sufrían dislipemia; teniendo antecedentes de dislipemia el 46,1% de todas las mujeres del estudio y el 43,7% de los hombres. No existiendo tampoco una diferencia estadísticamente significativa entre las variables sexo y dislipemia.
- **Fibrilación auricular:** el 10,6% de nuestra muestra tenían antecedentes de FA. El 10,5% de los pacientes con FA eran mujeres versus el 12,7% de los hombres de nuestro estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos respecto a esta variable.
- **Cardiopatía isquémica:** el 8,7% de los pacientes tenían antecedentes de IAM. Si observamos la existencia de este antecedente en relación al sexo, el 7,9% de las mujeres de nuestro estudio lo presentaban versus el 11,3% de los varones. No encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos

respecto a esta variable.

- **Accidentes cerebrovasculares:** el 9,0% de los pacientes del estudio tenían antecedentes de ACV. Si nos fijamos en el género, el 9,1% de las mujeres del estudio tenían este antecedente versus el 8,5% de los hombres. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos y el antecedente de ACV.
- **Tabaquismo:** el 10,3% de nuestra muestra tenía antecedentes de tabaquismo. Si atendemos al sexo, observamos que el 2,1% de las mujeres de nuestra muestra fumaban versus el 38,0% de los varones. Existiendo para esta variable una diferencia significativa entre ambos sexos.
- **Abuso de alcohol:** el 3,2% de los pacientes del estudio tenía antecedentes de abuso de alcohol; mostrando el 0,0% de las mujeres de la muestra antecedentes de abuso de alcohol versus el 14,1% (n=10) de los hombres. Existe una diferencia estadísticamente significativa respecto al consumo de alcohol en ambos sexos.
- **Epilepsia:** el 2,6% de los pacientes de nuestra muestra tenían antecedentes de epilepsia. El 2,1% de las mujeres de nuestro estudio tenían este antecedente versus el 4,2% de los varones. No existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambas variables.
- **Traumatismo craneoencefálico:** el 4,5% de los pacientes de la muestra tenían antecedentes de TCE; teniendo el mismo el 4,6% del total de las mujeres de nuestro estudio versus el 4,2% de los hombres. No existe una diferencia estadísticamente significativa entre esta variable y el sexo de la muestra.

### Antecedentes personales psiquiátricos

Los antecedentes psiquiátricos recogidos en nuestro estudio fueron los siguientes: antecedentes de trastorno bipolar (TB), episodio depresivo mayor (ED), episodio depresivo menor/ trastorno distímico (TD), trastornos psicóticos (TP) y síndromes de ansiedad (SA).

- **Trastorno Bipolar:** el 0,6% de la muestra tenía antecedentes de TB. Si observamos la prevalencia del mismo según el género, el 0,8% del total de las mujeres de la muestra tenían antecedentes de TB versus el 0,0% de los

hombres. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

- **Episodio depresivo mayor:** el 13,5% de la muestra tenía antecedentes de episodio depresivo mayor; estando este antecedente presente en el 13,7% de las pacientes mujeres de nuestro estudio versus el 12,7% de los varones. No existiendo diferencias estadísticamente significativas.
- **Episodio depresivo menor/ Trastorno distímico:** el 14,1% de nuestra muestra tenía antecedentes de TD. Este antecedente estaba presente en el 17,4% de las mujeres de la muestra versus el 2,8% de los varones. Existiendo una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de TD entre ambos sexos.
- **Trastornos psicóticos:** el 2,6% de la muestra tiene antecedentes de TP. Si observamos la presencia de este antecedente según género, obtenemos que el 2,9% de las mujeres de nuestro estudio sufrieron un TP versus el 1,4% de los hombres. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos con respecto a esta variable.
- **Síndromes de ansiedad:** El 4,8% de los pacientes de nuestro estudio tenían antecedentes de SA. Del total de mujeres, el 5,8% lo padecieron versus el 1,4% de los varones. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

## ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVALUACIÓN BASAL

### Descripción de las mediciones cognitivas

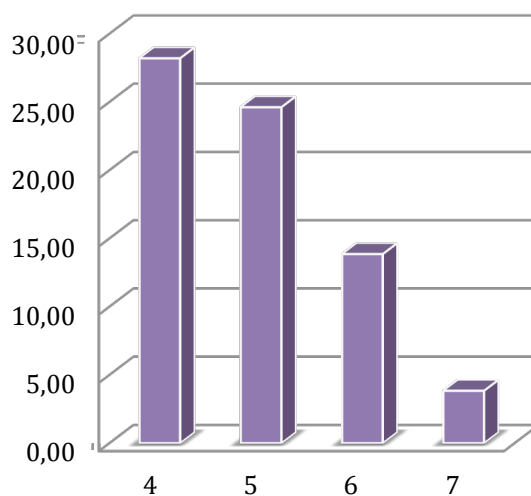
#### Mini- examen cognoscitivo del estado mental grave (SMMSE)

Al inicio del seguimiento (en la *evaluación basal*), la puntuación media basal obtenida por los pacientes fue la siguiente (Gráfico 1):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el SMMSE de 28,21 (DT 2,15).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el SMMSE de 24,63 (DT 4,71).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el SMMSE de 13,86 (DT 7,77).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el SMMSE de 3,84 (DT 6,95).

Se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre los diferentes grupos GDS respecto al nivel cognitivo al realizar el test ANOVA F. Estas diferencias se mantienen, salvo entre el estadio GDS 4 y GDS 5 ( $p > 0,050$ ) al realizar el test de Bonferroni. Sí se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los otros grupos de estudio ( $p < 0,001$ ).

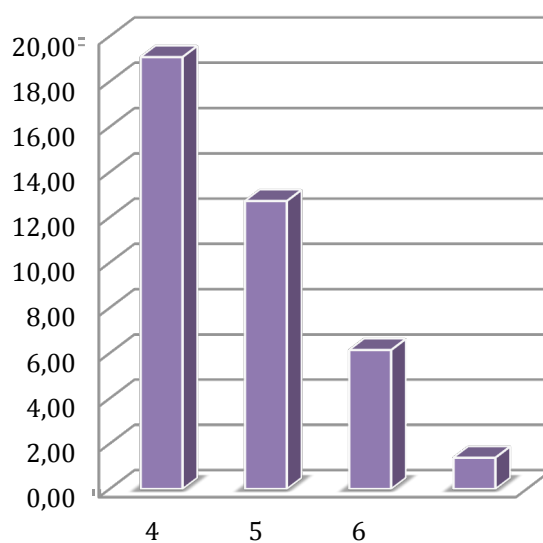
Gráfico 1. Puntuación basal en el MMSE en relación con la gravedad de la demencia (GDS-basal).



### Mini- Examen Cognoscitivo (MEC)

En la *evaluación basal*, los resultados medios del MEC según el GDS basal fueron los siguientes: 1) En GDS 4 un valor medio de 19,09 (DT 5,95); 2) En GDS 5 un valor medio basal de 12,72 (DT 4,79); 3) En GDS 6 un valor medio de 6,14 (DT 5,08); 4) En GDS 7 observamos un valor medio de 1,38 (DT 2,50) (Gráfico 2).

Gráfico 2. Puntuación media basal en el MEC en relación a la gravedad de la demencia (GDS- basal).



Existen diferencias significativas entre los diversos grupos (GDS) en relación al estado cognitivo, tanto al realizar el test ANOVA F como el test de Bonferroni, obteniendo en ambos una  $p$ -valor  $< 0,001$ .

## **Descripción de las mediciones psicopatológicas**

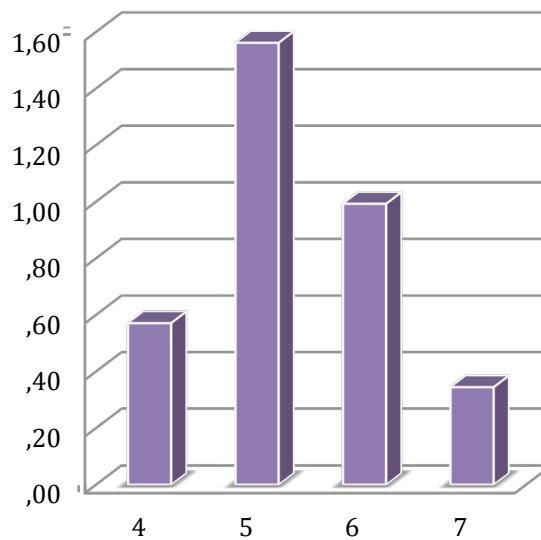
### **Inventario neuropsiquiátrico (NPI)**

#### **Ítem NPI ideas delirantes**

La puntuación basal obtenida por los pacientes en el *ítem NPI Ideas Delirantes* al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 3):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI Ideas Delirantes de 0,57 (DT 1,54).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI Ideas Delirantes de 1,56 (DT 3,15).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI Ideas Delirantes de 0,99 (DT 2,30).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI Ideas Delirantes de 0,98 (DT 2,43).

Gráfico 3. Valores medios basales del ítem NPI ideas delirantes según (GDS-basal).



Observamos, como al inicio del seguimiento, los pacientes que presentan más ideas delirantes se encuentran en el estadio GDS 5. La puntuación media obtenida en este ítem es de 1,56.

Entre los diferentes estadios se observan diferencias estadísticamente significativas, tanto al realizar el test ANOVA F ( $p < 0,001$ ), como al aplicar correcciones de Bonferroni. Con éstas, hallamos que la diferencia entre los distintos grupos solamente es significativa entre el GDS 5 y el GDS 7 ( $p = 0,030$ ).

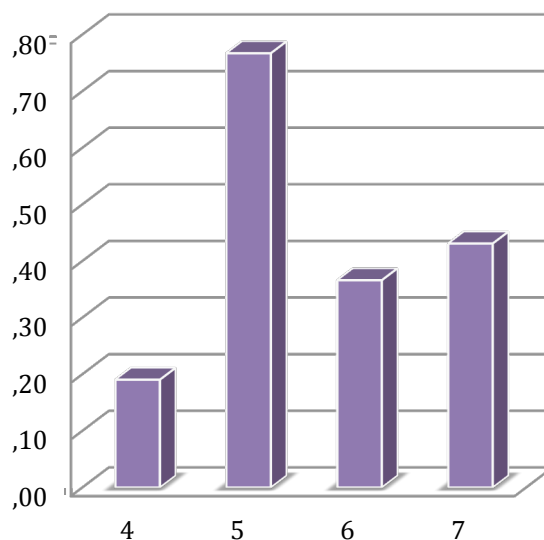
### Ítem NPI alucinaciones

La puntuación basal obtenida por los pacientes en el *ítem NPI alucinaciones*, al inicio del seguimiento, fue la siguiente (Gráfico 4):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alucinaciones de 0,19 (DT 0,40).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alucinaciones de 0,77 (DT 2,23).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alucinaciones de 0,37 (DT 1,23).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alucinaciones de 0,43 (DT 1,08).



Gráfico 4. Valores medios basales del Ítem NPI alucinaciones según gravedad de la demencia (GDS-basal).



Los pacientes que más clínica alucinatoria presentan en la evaluación inicial son los que se encuentran en el estadio GDS 5. La puntuación obtenida en este ítem es baja (se obtiene una puntuación inferior a 1).

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos estadios.

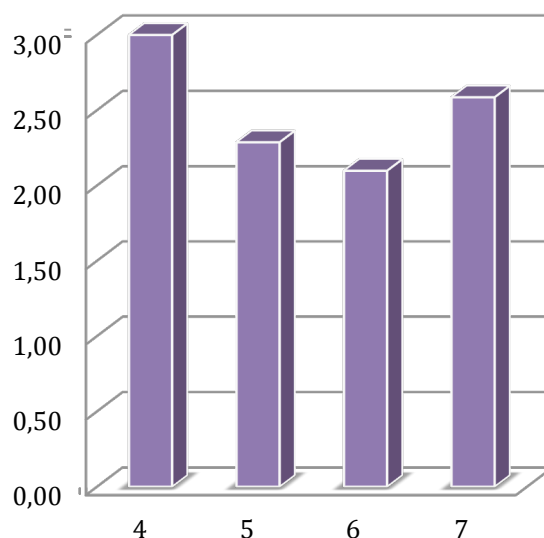
### Ítem NPI agitación y agresividad

La puntuación basal obtenida por los pacientes en el *ítem NPI agitación/agresividad* al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 5):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI agitación/agresividad de 3,00 (DT 4,58).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI agitación/agresividad de 2,29 (DT 3,67).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI agitación/agresividad de 2,10 (DT 3,33).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem

NPI agitación/agresividad 2,59 (DT 3,02).

Gráfico 5. Valores medios basales de NPI agitación/agresividad según gravedad de la demencia (GDS-basal).



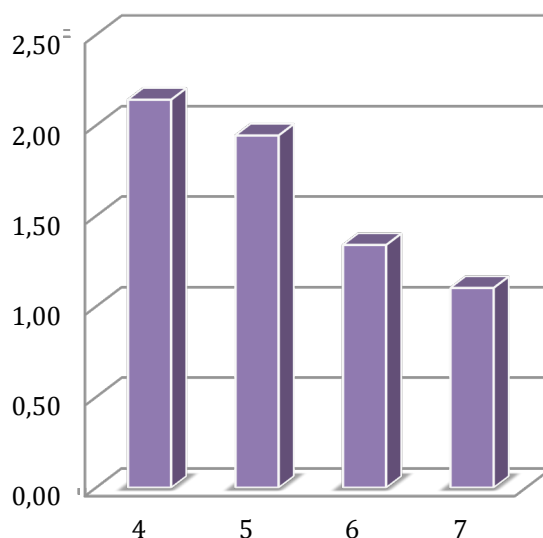
No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de pacientes ( $p=0,629$ ).

### Ítem NPI depresión

La puntuación basal obtenida por los pacientes en el *ítem NPI depresión* al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 6):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem de depresión del NPI de 2,14 (DT 3,65).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI depresión de 1,95 (DT 2,98).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI depresión de 1,34 (DT 2,57).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI depresión de 1,10 (DT 2,31).

Gráfico 6. Valores medios basales del ítem NPI depresión según gravedad de la demencia (GDS-basal).



Los pacientes en estadio GDS 4 son los que mas clínica depresiva presentan al inicio del seguimiento. Se aprecia gráficamente como a mayor estadio GDS, disminuye la clínica depresiva.

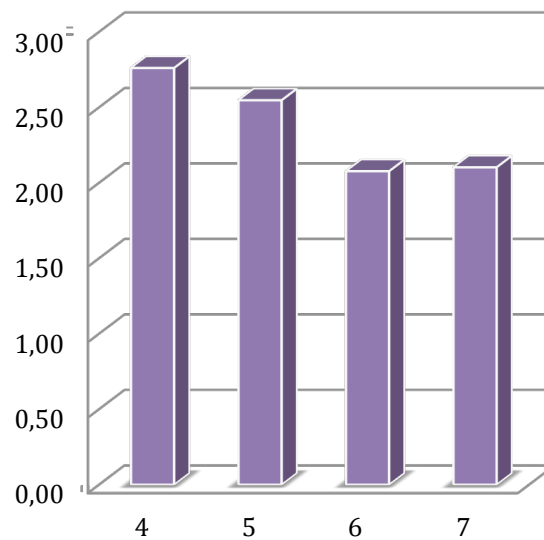
No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de pacientes ( $p=0,185$ ).

### Ítem NPI ansiedad

La puntuación basal obtenida por los pacientes en el *ítem NPI ansiedad* al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 7):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI ansiedad de 2,76 (DT 3,81).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI ansiedad de 2,55 (DT 3,15).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI ansiedad de 2,08 (DT 3,10).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI ansiedad de 2,10 (DT 3,59).

Gráfico 7. Valores medios basales del ítem NPI ansiedad según gravedad de la demencia (GDS-basal).



Como se aprecia en el gráfico, la distribución basal de esta variable se asemeja bastante a la variable ítem NPI agresividad/ agitación. Se observa mayor clínica ansiosa en GDS 4. Ésta tiende a disminuir ligeramente en pacientes con GDS 5 y GDS 6 para posteriormente volver a aumentar en GDS 7. La relación entre estas dos variables también está apoyada por la existencia de correlación entre ambas (detallado posteriormente).

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de pacientes ( $p=0,652$ ).

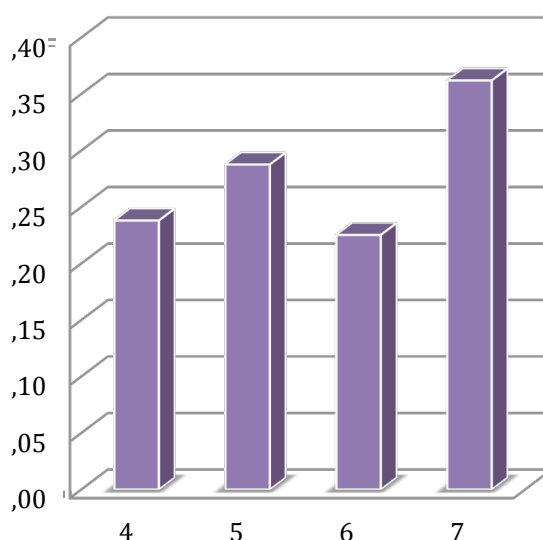
### Ítem NPI euforia

La puntuación basal obtenida por los pacientes en el ítem NPI euforia al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 8):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI euforia de 0,24 (DT 0,77).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI euforia de 0,29 (DT 1,22).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI euforia de 0,23 (DT 1,00).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem

NPI euforia de 0,36 (DT 1,33).

Gráfico 8. Valores medios basales del ítem NPI euforia según gravedad de la demencia (GDS-basal).



La euforia es un síntoma neuropsiquiátrico prácticamente ausente en nuestra muestra de pacientes con demencia moderada- grave. Obteniéndose valores para este ítem del NPI inferiores a 1.

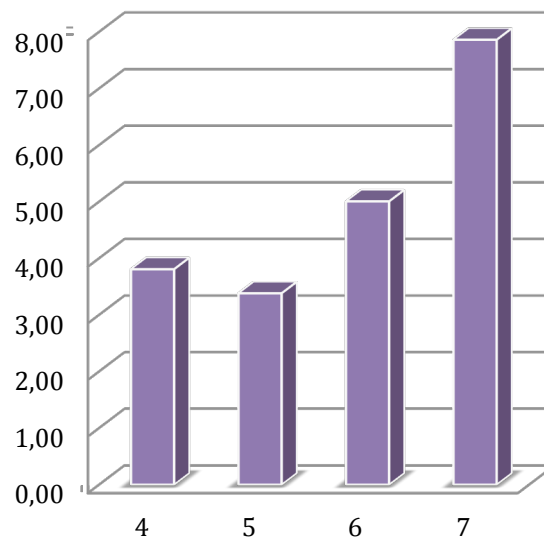
No se encuentran diferencias estadísticamente significativas, tras realizar el test ANOVA, entre los distintos grupos de pacientes ( $p=0,883$ ).

### Ítem NPI apatía

La puntuación media basal obtenida por los pacientes en el *ítem NPI apatía* al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 9):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI apatía de 3,81 (DT 3,14).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI apatía de 3,38 (DT 3,32).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI apatía de 5,01 (DT 3,77).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI apatía de 7,86 (DT 3,94).

Gráfico 9. Valores medios basales del ítem NPI apatía según gravedad de la demencia (GDS-basal).



Como muestra el gráfico, los pacientes que tienen una demencia en estadio GDS 7 obtienen puntuaciones más elevadas en el ítem de apatía que los pacientes que se encuentran en estadios inferiores.

Se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos al realizar el test ANOVA ( $p < 0,001$ ); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas al realizar el test Bonferroni entre los grupos GDS 4 y GDS 5 ( $p > 0,050$ ) y entre los grupos GDS 4 y GDS 6 ( $p > 0,050$ ).

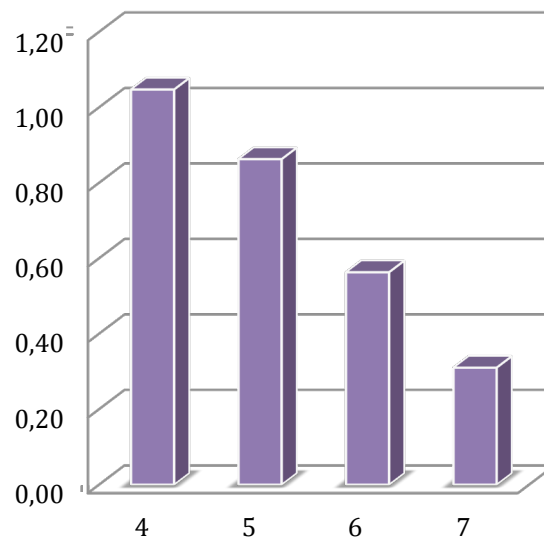
### Ítem NPI desinhibición

La puntuación media basal obtenida por los pacientes en el *ítem NPI desinhibición* al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 10):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI desinhibición de 1,05 (DT 2,13).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI desinhibición de 0,86 (DT 2,28).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI desinhibición de 0,56 (DT 1,70).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el

ítem NPI desinhibición de 0,31 (DT 1,35).

**Gráfico 10. Valores medios basales del ítem NPI desinhibición según gravedad de la demencia (GDS-basal).**



Como se aprecia en el gráfico, este síntoma neuropsiquiátrico es menor en pacientes con GDS mayor.

La intensidad de este síntoma en pacientes con demencia moderada- grave no es muy alta (la puntuación máxima media basal es de 1,20).

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios (GDS) de pacientes con demencia moderada- grave.

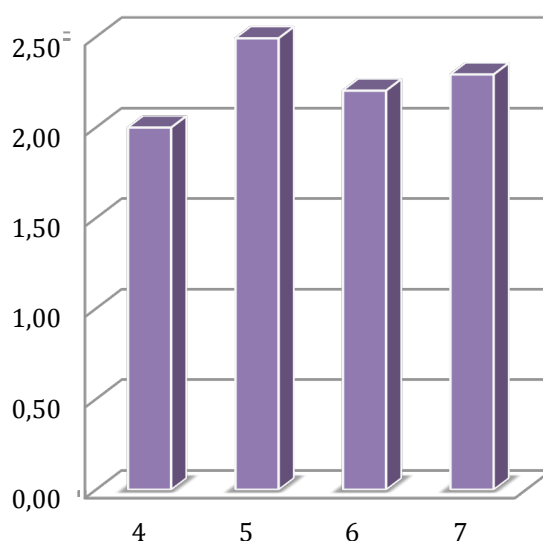
### **Ítem NPI irritabilidad**

La puntuación media basal obtenida por los pacientes en el *ítem NPI irritabilidad* al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 11):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI irritabilidad de 2,00 (DT 3,39).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI irritabilidad de 2,49 (DT 3,24).

- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI irritabilidad de 2,20 (DT 3,13).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI irritabilidad de 2,29 (DT 3,06).

**Gráfico 11. Valores medios basales del ítem NPI irritabilidad según gravedad de la demencia (GDS-basal).**



No se observan diferencias estadísticamente significativas, al aplicar el test ANOVA, entre los diferentes estadios (GDS) de la demencia moderada- grave.

### **Ítem NPI conducta motriz anómala**

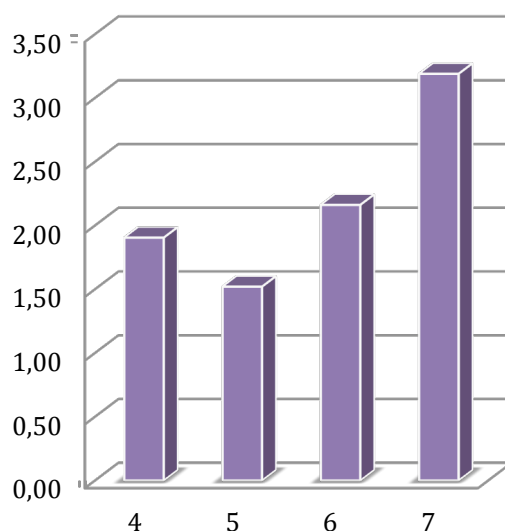
La puntuación basal obtenida por los pacientes en el *ítem NPI conducta motriz anómala* al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 12):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI conducta motriz anómala de 1,90 (DT 3,43).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI conducta motriz anómala de 1,52 (DT 3,05).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI conducta motriz anómala de 2,16 (DT 3,50).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem



NPI conducta motriz anómala de 3,19 (DT 3,95).

Gráfico 12. Valores medios basales del ítem NPI conducta motriz anómala según gravedad de la demencia (GDS- basal).



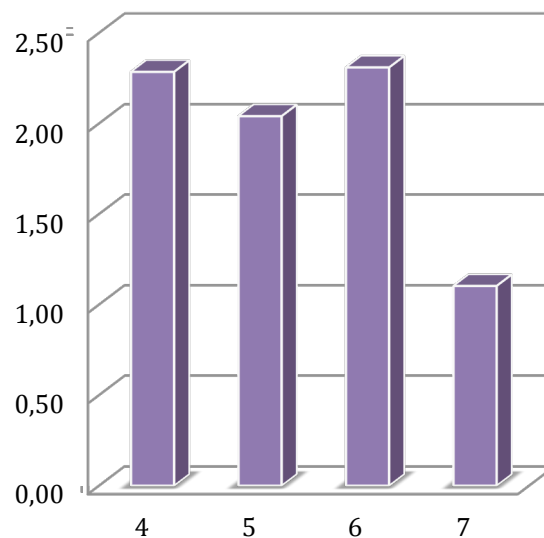
Se observan diferencias estadísticamente significativas, al realizar el test ANOVA, entre los distintos estadios de demencia moderada- grave ( $p=0,057$ ); tras aplicar el test de Bonferroni, se mantienen estas diferencias estadísticamente significativas entre los siguientes estadios: GDS5 y GDS7 ( $p=0,040$ ) y GDS5- GDS6 ( $p=0,040$ ).

### Ítem NPI alteraciones del sueño

La puntuación media basal obtenida por los pacientes en el ítem *NPI alteraciones del sueño* en pacientes con demencia fue la siguiente (Gráfico 13):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alteraciones del sueño de 2,29 (DT 3,18).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en ítem NPI alteraciones del sueño de 2,04 (DT 3,25).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alteraciones del sueño de 2,31 (DT 3,70).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alteraciones del sueño de 1,10 (DT 2,25).

Gráfico 13. Valores medios basales del ítem NPI alteraciones del sueño según gravedad de la demencia (GDS-basal).



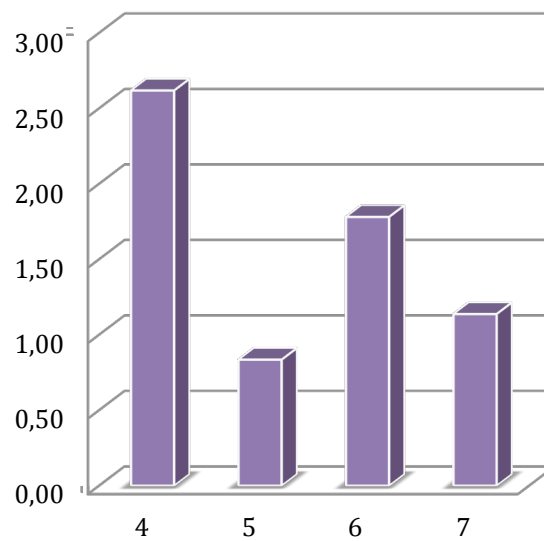
No se observan diferencias estadísticamente significativas con respecto a las alteraciones del sueño en los diferentes estadios de la demencia moderada- grave.

#### Ítem NPI alteraciones del apetito

La puntuación media basal obtenida por los pacientes de nuestro estudio en el *ítem NPI alteraciones del apetito* al inicio del seguimiento, fue la siguiente (Gráfico 14):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alteraciones del apetito de 2,62 (DT 3,64).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alteraciones del apetito de 0,84 (DT 2,26).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alteraciones del apetito de 1,78 (DT 3,17).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI alteraciones del apetito de 1,14 (DT 2,38).

Gráfico 14. Valores medios basales del ítem NPI alteraciones del apetito según gravedad de la demencia (GDS-basal).



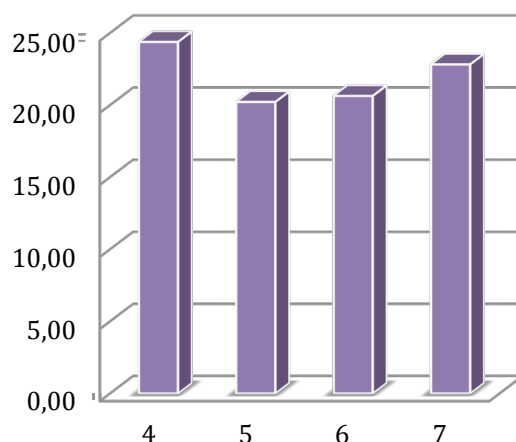
Se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos ( $p=0,026$ ).

### Ítem NPI total

La puntuación media basal obtenida por los pacientes en el *ítem NPI total* al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 15):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI total de 24,39 (DT 24,46).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI total de 20,23 (DT 18,36).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI total de 20,64 (DT 14,36).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el ítem NPI total de 22,83 (DT 12,43).

Gráfico 15. Valores medios basales del ítem NPI total según gravedad de la demencia (GDS- basal).



No existen diferencias estadísticamente significativas entre los estadios (GDS) y la variable ítem NPI total ( $p=0,626$ ). Éstas si se observan en el análisis pormenorizado de cada uno de los ítems que componen el NPI.

Tabla 6. Valores medios basales de los distintos ítems del NPI

	GDS				ANOVA F (p-valor)*	KRUSKAL- WALLIS (p-valor)*
	4	5	6	7		
ítem NPI ideas delirantes	0,57 (DT 1,54)	1,56 (DT 3,15)	0,99 (DT 2,30)	0,34 (DT 1,76)	0,032	0,012
ítem NPI alucinaciones	0,19 (DT 0,40)	0,77 (DT 2,23)	0,37 (DT 1,22)	0,43 (DT 1,08)	0,223	0,813
Ítem NPI agitación/agresividad	3,00 (DT4,58)	2,29 (DT 3,66)	2,10 (DT 3,33)	2,59 (DT 3,02)	0,629	0,407
ítem NPI depresión	2,14 (DT 3,65)	1,95 (DT 2,98)	1,34 (DT 2,57)	1,10 (DT 3,31)	0,185	0,177
ítem NPI ansiedad	2,76 (DT3,81)	2,55 (DT 3,15)	2,08 (DT 3,10)	2,10 (DT 3,59)	0,652	0,403
ítem NPI euforia	0,24 (DT 0,77)	0,29 (DT 1,22)	0,23 (DT 1,00)	0,36 (DT 1,33)	0,883	0,921
ítem NPI apatía	3,81 (DT 3,14)	3,38 (DT 3,32)	5,01 (DT 3,77)	7,86 (DT 3,94)	<0,001	>0,001
Ítem NPI desinhibición	1,05 (DT 2,13)	0,86 (DT 2,28)	0,56 (DT 1,69)	0,31 (DT 1,35)	0,242	0,202
ítem NPI irritabilidad	2,00 (DT 3,39)	2,49 (DT 3,24)	2,20 (DT 3,13)	2,29 (DT 3,06)	0,901	0,713
ítem NPI conducta motriz anómala	1,90 (DT 3,43)	1,52 (DT 3,05)	2,16 (DT 3,50)	3,19 (DT 3,95)	0,057	0,029
ítem NPI sueño	2,29 (DT 3,18)	2,04 (DT 3,25)	2,31 (DT3,70)	1,10 (DT2,25)	0,132	0,268
ítem NPI apetito	2,62 (DT 3,64)	0,84 (DT 2,25)	1,78 (DT 3,17)	1,14 (DT 2,38)	0,026	0,030
ítem NPI total	24,39 (DT24,46)	20,23(DT18,36)	20,64(DT 4,38)	22,83(DT 12,43)	0,626	0,176

\*p- valor en el test ANOVA F

\*\* p- valor obtenido en el test Kruskal- Wallis

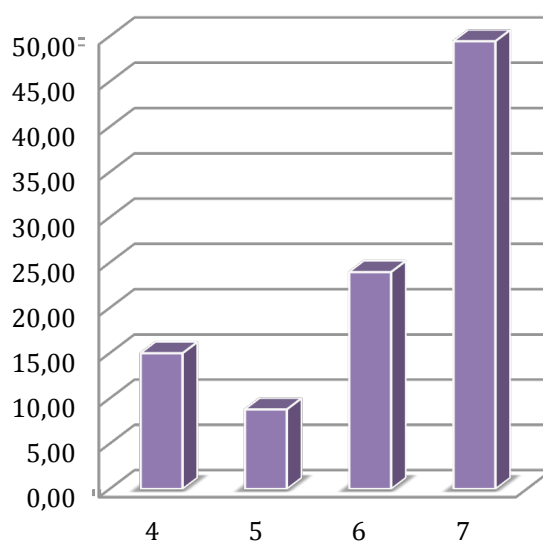
## APADEM-NH

### APADEM-NH Total

La puntuación basal media del *APADEM-NH Total* obtenida por los pacientes de nuestra muestra al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 16):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH Total de 15,00 (DT 8,19).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH Total de 8,80 (DT 9,40).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH Total 23,97(DT 15,23).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH Total de 49,47 (DT 22,40).

**Gráfico 16. Puntuación media basal del APADEM-NH Total en relación con el estadio de gravedad de la demencia (GDS-basal).**



Los valores de la variable APADEM-NH total son mayores conforme aumenta la gravedad de la demencia. Se aprecia un aumento exponencial del nivel de apatía conforme aumente la gravedad de la demencia a partir de GDS 5.

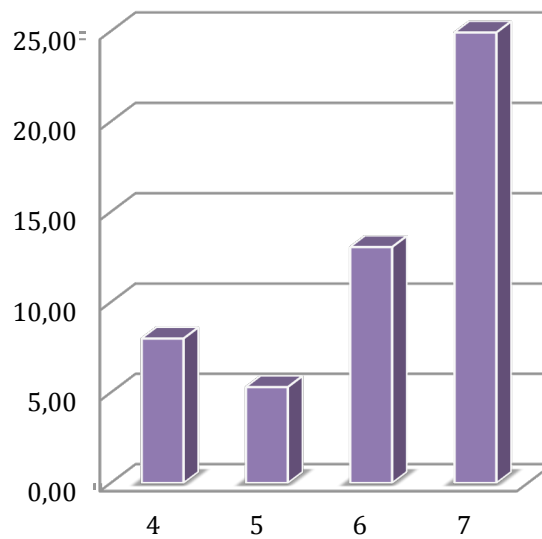
Al aplicar el test ANOVA encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre los diferentes grupos GDS, respecto al valor de la variable APADEM-NH total. Esta significación se mantiene al aplicar el test de Bonferroni ( $p < 0,001$ ), salvo entre los grupos GDS 4- GDS 5 y GDS4- GDS6.

### **Dominio déficit de pensamiento y conductas autogeneradas (APADEM-NH)**

La puntuación basal media de la subescala *APADEM-NH Déficit de Pensamiento y Conductas Autogeneradas* obtenida por los pacientes de nuestra muestra al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 17):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Déficit de Pensamiento y Conductas Autogeneradas de 8,00 (DT 3,00).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Déficit de Pensamiento y Conductas Autogeneradas de 5,31 (DT 4,93).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Déficit de Pensamiento y Conductas Autogeneradas de 13,06 (DT 7,89).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Déficit de Pensamiento y Conductas Autogeneradas de 24,93 (DT 10,73).

**Gráfico 17. Puntuación media basal del dominio Déficit de Pensamiento y conductas autogeneradas (APADEM-NH) en relación con el estadio de gravedad de la demencia (GDS- basal).**



Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos GDS 5, GDS 6 y GDS 7 ( $p < 0,001$ ) pero no entre éstos y GDS 4 ( $p > 0,050$ ).

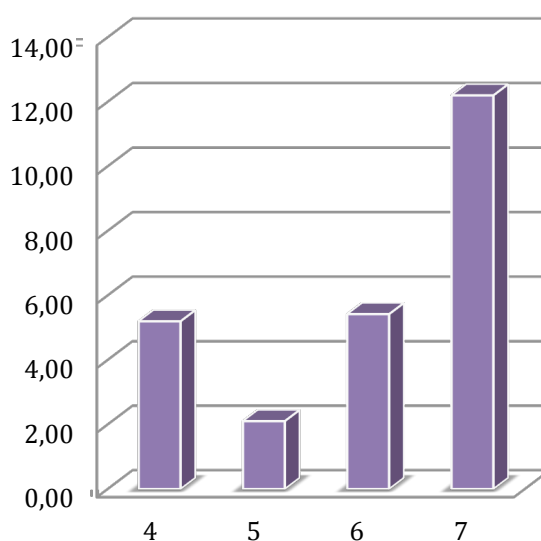
#### **Dominio aplanamiento emocional- afectivo (APADEM-NH)**

La puntuación basal media de la subescala *APADEM-NH Aplanamiento Emocional- Afectivo* obtenida por los pacientes de nuestra muestra al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 18):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Aplanamiento Emocional- Afectivo de 5,20 (DT 4,21).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Aplanamiento Emocional- Afectivo de 2,44 (DT 1,45) en hombres y 2,11 (DT 2,90).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Aplanamiento Emocional- Afectivo de 5,42 (DT 4,51).

- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM -NH subescala Aplanamiento Emocional- Afectivo de 12,20 (DT 6,58).

**Gráfico 18. Puntuación media basal del dominio Aplanamiento Emocional- Afectivo (APADEM-NH) en relación con el estadio de gravedad de la demencia (GDS-basal).**



Se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre todos los grupos salvo entre GDS4- GDS5 y GDS4- GDS6.

### **Dominio inercia cognitiva (APADEM-NH)**

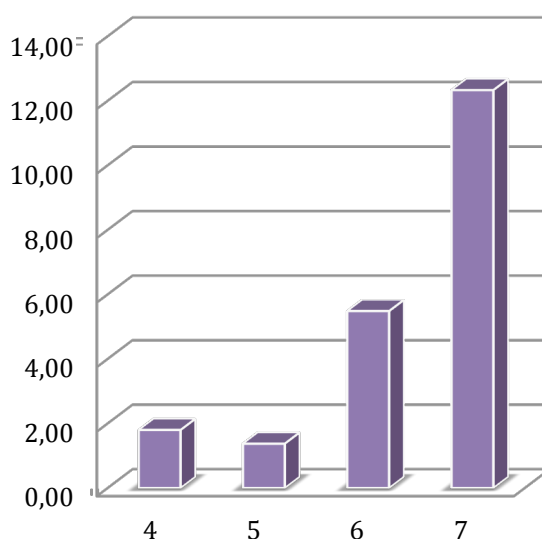
La puntuación basal media de la *subescala APADEM-NH subescala Inercia cognitiva* obtenida por los pacientes de nuestra muestra al inicio del seguimiento fue la siguiente (Gráfico 19):

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Inercia Cognitiva de 1,80 (DT 1,64).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Inercia Cognitiva de 1,38 (DT 2,36).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Inercia Cognitiva de 5,49 (DT 4,57).



- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación basal media en el APADEM-NH subescala Inercia Cognitiva de 12,33 (DT 6,25).

**Gráfico 19. Puntuación basal media del dominio Inercia Cognitiva (APADEM-NH) en relación con el estadio de gravedad de la demencia (GDS-basal).**



Se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre todos los grupos salvo entre GDS4- GDS5 y GDS4- GDS6.

**Tabla 7. Valores basales medios de los distintos dominios del APADEM-NH**

	GDS				ANOVA F (p-valor)*	KRUSKAL- WALLIS (p-valor)**
	4	5	6	7		
<b>Déficit de pensamiento y conductas autogeneradas (APADEM)</b>	8,00 (DT3,00)	5,31 (DT 4,93)	13,06 (DT 7,89)	24,93 (DT 10,73)	<0,001	<0,001
<b>Aplanamiento emocional-afectivo (APADEM)</b>	5,20 (DT4,21)	2,11 (DT 2,90)	5,42 (DT 4,51)	12,20 (DT 6,58)	<0,001	<0,001
<b>Inercia cognitiva (APADEM)</b>	1,80 (DT1,64)	1,38 (DT 2,36)	5,49 (DT 4,57)	12,33 (DT6,25)	<0,001	<0,001
<b>APADEM total</b>	15,00(DT8,1)	8,80 (DT 9,40)	23,97 (DT15,23)	49,47 (DT 22,40)	<0,001	<0,001

\*p- valor en el test ANOVA F

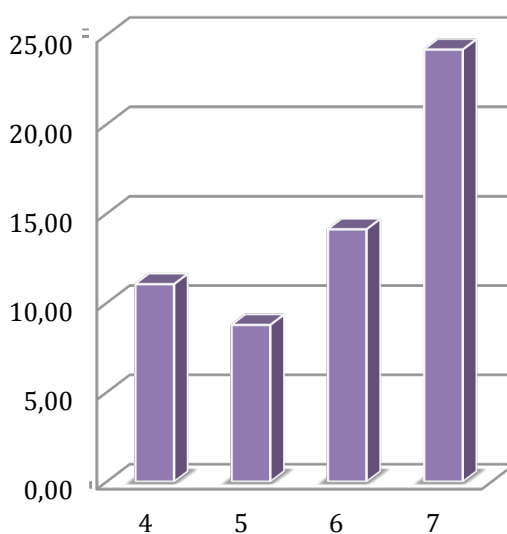
\*\* p- valor obtenido en el test Kruskal- Wallis

## INVENTARIO DE APATÍA

Al inicio del seguimiento, las puntuaciones basales medias obtenidas en el *Inventario de Apatía* de los pacientes que acudían al Centro de Día, según GDS, fueron las siguientes (Gráfico 20):

- En GDS 4 la puntuación basal media obtenida fue de 11,06 (DT 7,77).
- En GDS 5 la puntuación basal media fue 8,77(DT 8,26).
- En GDS 6 la puntuación basal media obtenida fue de 14,12 (DT 9,53).
- En GDS 7 la puntuación basal media fue 24,18 (DT 10,97).

Gráfico 20. Puntuación basal media en el Inventario de Apatía en relación con el estadio de gravedad de la demencia (GDS-basal).



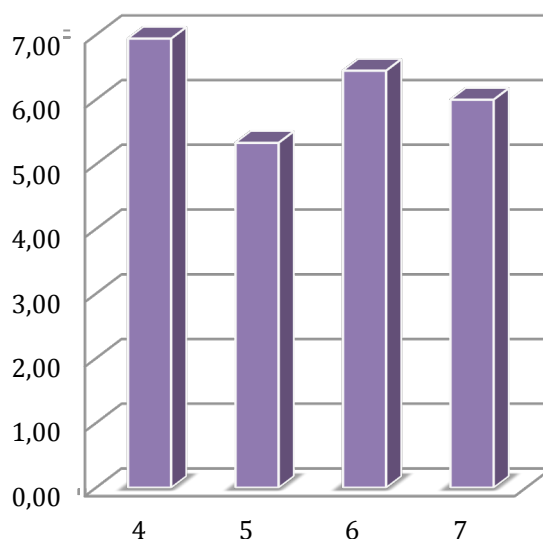
Se observan diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre los diferentes grupos (GDS) en relación a la variable Inventario de Apatía. Éstas se aprecian entre todos los grupos salvo entre GDS4- GDS5 y los grupos GDS4- GDS6 ( $p > 0,050$ ).

## Escala de depresión de Cornell

Las puntuaciones basales medias obtenidas en nuestro estudio en la *escala de depresión de Cornell* fueron las siguientes (Gráfico 21):

- En GDS 4 la puntuación basal media obtenida fue de 6,94 (DT 6,50).
- En GDS 5 la puntuación basal media fue de 5,33 (DT 4,36).
- En GDS 6 la puntuación basal media obtenida en la escala de depresión de Cornell fue de 6,45 (DT 4,59).
- En GDS 7 la puntuación basal media fue de 6,00 (DT 3,76).

**Gráfico 21. Puntuación basal media obtenida en la escala de depresión de Cornell en relación a la gravedad de la demencia (GDS-basal).**



No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos con respecto a la puntuación media obtenida en la misma.

### **Inventario de agitación de Cohen- Mansfield**

Para analizar los resultados dividimos esta escala en las cuatro subescalas propuestas por el autor de la misma: agitación verbal no agresiva, agitación verbal agresiva, agitación física no agresiva, agitación física agresiva.

En nuestra muestra observamos las siguientes puntuaciones basales medias, según GDS, de las subescalas anteriormente mencionadas (Gráfico 22).

Subescala Cohen-Mansfield agitación verbal no agresiva (rango de puntuación 5-35):

- En GDS 4 la puntuación basal media obtenida por los pacientes de nuestra muestra fue de 11,50 (DT 6,51).
- En GDS 5 la puntuación basal media fue de 8,89 (DT 4,40).
- En GDS 6 se obtuvo una puntuación basal media de 8,53 (DT 4,27).
- En GDS 7 la puntuación basal media fue de 6,63 (DT 2,50).

Subescala Cohen-Mansfield agitación verbal agresiva (rango de puntuación 2-14):

- En GDS 4 obtenemos una puntuación basal media de 3,94 (DT 2,94).
- En GDS 5 la puntuación basal media de nuestra muestra fue de 3,28 (DT 2,38).
- En GDS 6 la puntuación basal media obtenida fue de 3,56 (DT 2,59).
- En GDS 7 se obtuvo una puntuación basal media de 3,47 (DT 2,34).

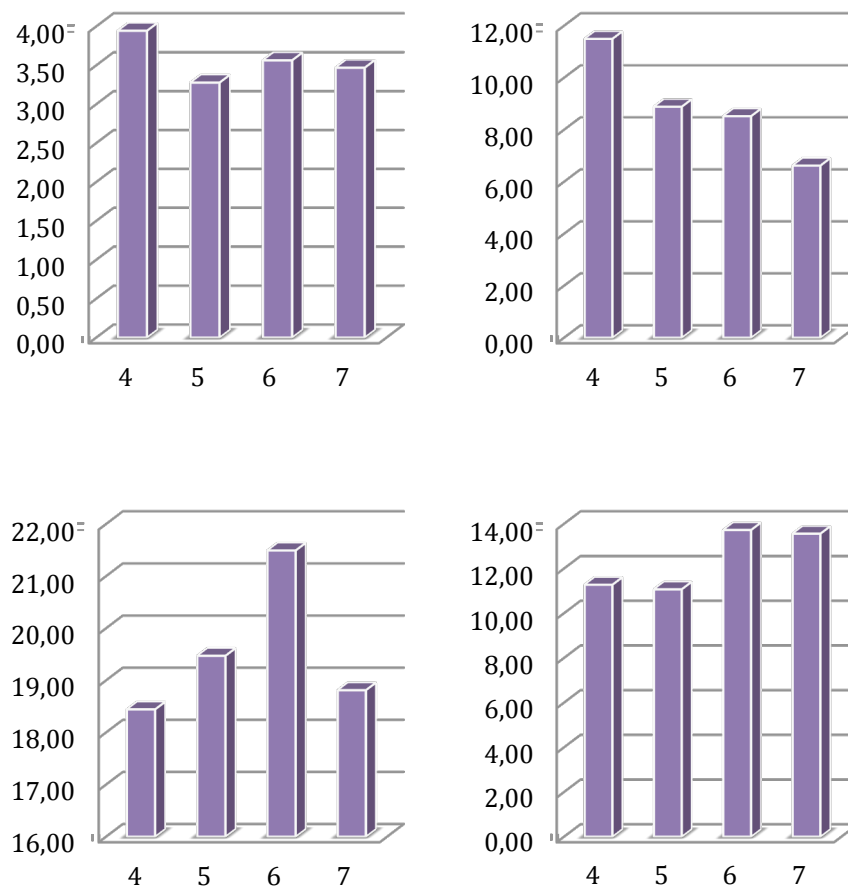
Subescala Cohen-Mansfield agitación física no agresiva (11- 84):

- En GDS 4 la puntuación basal media obtenida por los pacientes de nuestra muestra fue de 18,44 (DT 8,66).
- En GDS 5 la puntuación basal media fue de 19,47 (DT 9,14).
- En GDS 6 se obtuvo una puntuación basal media de 21,49 (DT 9,24).
- En GDS 7 la puntuación basal media fue de 18,81 (DT 7,15).

Subescala Cohen-Mansfield agitación física agresiva (rango de puntuación 10- 70):

- En GDS 4 obtenemos una puntuación basal media de 11,28 (DT 3,21).
- En GDS 5 la puntuación basal media de nuestra muestra fue de 11,07 (DT 3,26).
- En GDS 6 la puntuación basal media obtenida fue de 13,73 (DT 7,11).
- En GDS 7 se obtuvo una puntuación basal media de 13,56 (DT 5,46).

Gráfico 22. Puntuación basal media en la escala de agitación de Cohen-Mansfield. Arriba a la izquierda: agitación verbal no agresiva; arriba a la derecha: agitación verbal agresiva; abajo izquierda: agitación física no agresiva; y abajo derecha: agitación física agresiva.



La puntuación obtenida se encuentra muy próxima al límite inferior del rango de puntuación de cada tipo de agitación.

Se aprecian diferencias significativas entre los diferentes grupos sólo en relación a la agitación verbal no agresiva ( $p=0,002$ ) y en la agitación física agresiva ( $p=0,030$ ).

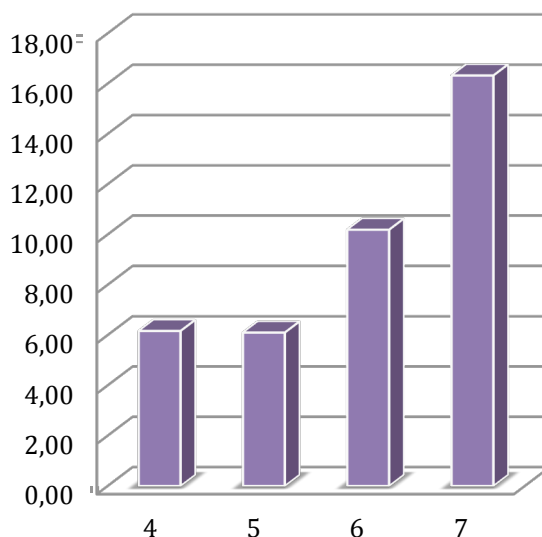
### Escala SCOPA- Motor

En nuestra muestra obtuvimos los siguientes valores basales medios de la *escala SCOPA- Motor* (Gráfico 23):

- En los pacientes clasificados basalmente en GDS 4 se obtuvo un valor medio de 6,17 (DT 5,40).
- En los pacientes clasificados en GDS 5 se obtuvo un valor medio de 6,10 (DT 4,28).

- En los pacientes clasificados basalmente en GDS 6 se obtuvo un valor medio de 10,19 (DT 4,44).
- En GDS 7 se obtuvo un valor medio basal de 16,33 (DT 6,52).

**Gráfico 23. Puntuación basal media del SCOPA- MOTOR en relación al GDS-basal.**



Se obtienen valores inferiores a 18 en la escala SCOPA-Motor (sobre un máximo de 63); apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre los diversos grupos ( $p < 0,001$ ). Éstas se aprecian entre todos los grupos salvo entre GDS4 y GDS5.

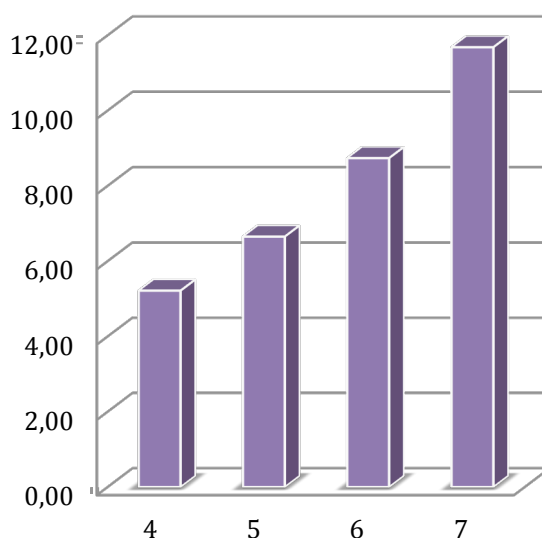
## **Descripción de las mediciones de funcionalidad**

### **Prueba breve de evaluación de funcionalidad (FAST)**

En nuestra muestra, en relación al GDS inicial de la misma, se obtuvieron los siguientes valores medios basales en la *escala Functional Assessment Stages (FAST)*:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron un valor basal medio de 5,22 (DT 1,78).
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron un valor basal medio en la FAST de 6,65 (DT 1,66).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron un valor basal medio de 8,74 (DT 1,47).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron un valor basal medio de 11,68 (DT 1,45).

Gráfico 24. Puntuación basal media de la Prueba Breve de Valoración de la Funcionalidad (FAST) en relación a la gravedad de la demencia (GDS).



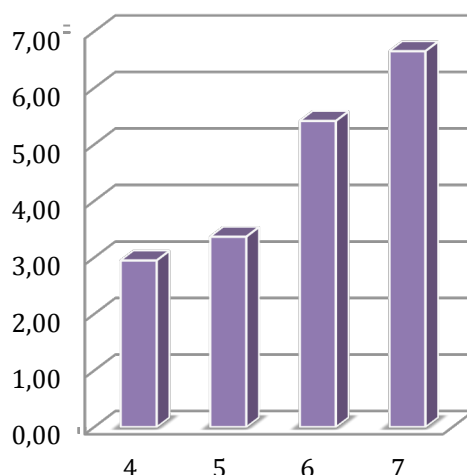
Se aprecian diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre los diferentes grupos, a nivel basal, con respecto a la funcionalidad global medida con la Escala FAST.

### Índice de Katz

En nuestra muestra los valores medios basales del *Índice de KATZ* fueron los siguientes (Gráfico 25):

- En GDS 4 el valor medio basal medio fue de 2,95 (DT 2,25).
- En GDS 5 el valor basal medio del Índice de KATZ fue de 3,37 (DT 2,16).
- En GDS 6 el valor basal medio fue de 5,42 (DT 1,87).
- En GDS 7 el valor basal medio obtenido fue de 6,66 (DT 0,98).

Gráfico 25. Puntuación basal media del Índice de KATZ en relación a la gravedad de la demencia (GDS-basal).



Conforme aumenta la gravedad de la demencia, aumenta el valor que los pacientes obtienen en el índice de KATZ, el cual, valora la independencia para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).

Existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en la puntuación obtenida en esta escala entre los diferentes grupos GDS al realizar el Test ANOVA. Al aplicar el test Bonferroni observamos que estas diferencias se mantienen salvo entre GDS 4 y GDS 5 ( $p > 0,050$ ).

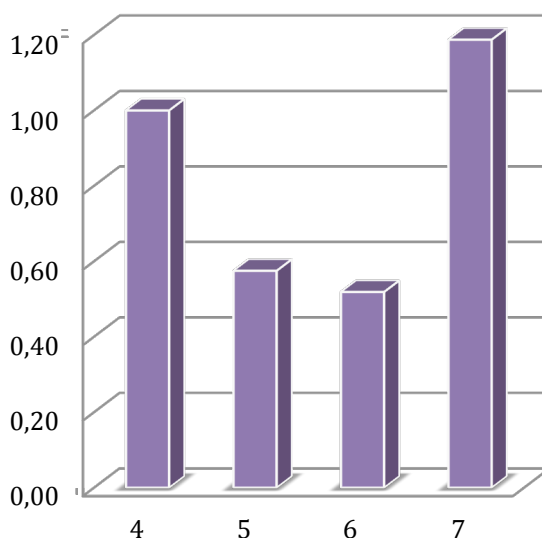
### Índice de Lawton y Brody

Al inicio del estudio, los valores basales medios del *Índice de Lawton y Brody* en nuestra muestra fueron los siguientes (Gráfico 26):

- Los pacientes clasificados basalmente en GDS 4 obtuvieron un valor medio del índice de 1,00 (DT 1,41).
- Los pacientes clasificados basalmente en GDS 5 obtuvieron un valor basal medio de 0,58 (DT 0,93).
- En GDS 6 el valor basal medio del índice Lawton y Brody fue de 0,52 (DT 0,97).
- Los pacientes clasificados en GDS 7 obtuvieron un valor medio basal medio del índice de 1,19 (DT 1,28).



**Gráfico 26. Puntuación basal media del Índice de Lawton en nuestra muestra en relación a la gravedad de la demencia (GDS- basal).**



No se aprecian diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,050$ ), entre los diferentes grupos (GDS) en relación al Índice de Lawton y Brody, el cual, mide la capacidad de realización de actividades instrumentales en pacientes con demencia.

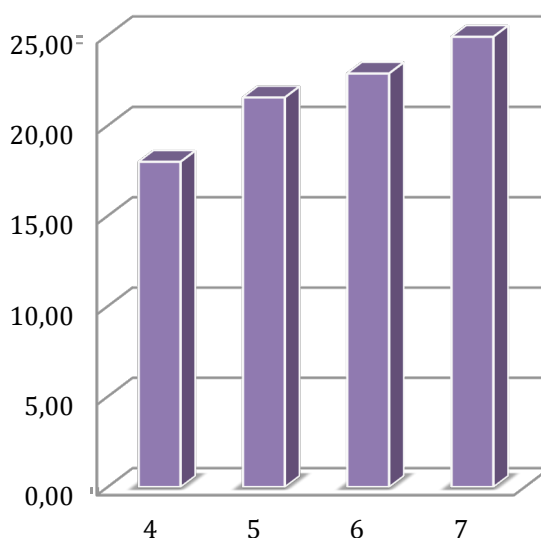
## Descripción de las mediciones de calidad de vida

### Quality of life in late-stage dementia scale (QUALID)

Los valores medios basales en la *escala QUALID* en nuestra muestra fueron los siguientes (Gráfico 27).

- En los pacientes clasificados basalmente en el GDS 4, el valor basal medio obtenido fue de 18,00.
- El grupo de pacientes clasificados basalmente en GDS 5, obtuvieron un valor basal medio de 21,56 (DT 9,49).
- Los pacientes clasificados basalmente en GDS 6, obtuvieron un valor medio de 22,89 (DT 7,89).
- En GDS 7 los pacientes obtuvieron un valor basal medio de 23,23 (DT 7,83).

**Gráfico 27. Puntuación basal media de la Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale (QUALID) en relación con la gravedad de la demencia (GDS-basal).**



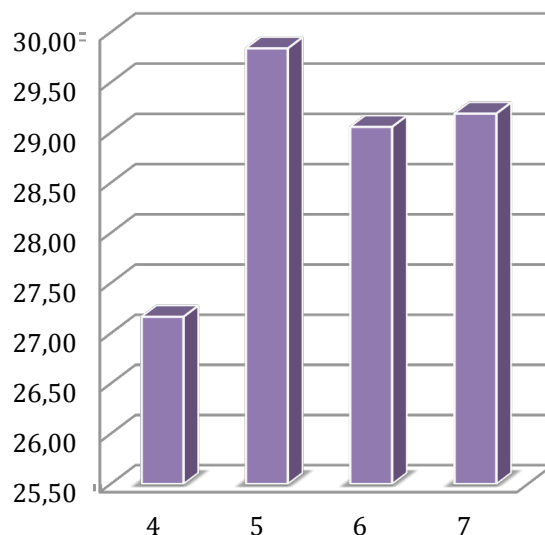
Observamos como la calidad de vida de los pacientes con demencia moderada y grave es peor en los pacientes que presenta estadio GDS 7. Sin embargo, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ( $p > 0,050$ ).

#### **Escala Quality of life in Alzheimer's disease scale (QOL-AD)**

Los valores medios basales de los pacientes de nuestra muestra fueron los siguientes para en la *Escala QOL-AD* (Gráfico 28):

- En los pacientes clasificados basalmente en el GDS 4, el valor medio basal obtenido fue de 23,17 (DT 5,71).
- Los pacientes del GDS 5, obtuvieron un valor medio basal de 29,84 (DT 4,46).
- Los pacientes del GDS 6, obtuvieron un valor medio basal de 29,06 (DT 5,28).
- - En GDS 7 los pacientes obtuvieron un valor medio basal de 29,19 (DT 5,60).

Gráfico 28. Puntuación basal media en la Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale (QOL-AD) en relación al estadio de gravedad la demencia (GDS- basal).



No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ( $p > 0,050$ ).

Para todas las variables se realizó también el test Kruskal- Wallis (resultados no comentados). Se adjuntan los valores obtenidos tras la aplicación del mismo en la Tabla 8 .

Tabla 8. Puntuación media en las distintas escalas clínicas estudiadas al inicio del seguimiento.

	GDS				ANOVA F (p-valor)*	KRUSKAL- WALLIS (p-valor)**
	4	5	6	7		
<b>CDR</b>	1,31(DT0,51)	2,04(DT0,30)	2,71 (DT0,46)	3,00(DT0,00)	<0,001	<0,001
<b>SEMMSE</b>	28,21(DT2,15)	24,63(DT4,71)	13,86(DT7,77)	3,84(DT6,95)	<0,001	<0,001
<b>MEC</b>	19,09(DT5,95)	12,72(DT4,79)	6,13(DT 5,08)	1,38(DT2,50)	<0,001	<0,001
<b>NPI Total</b>	24,39(DT24,46)	20,23(DT18,36)	20,64(DT14,38)	22,83(DT12,43)	0,626	0,176
<b>ESCALA DE CORNELL</b>	6,94 (DT 6,49)	5,33 (DT 4,36)	6,45 (DT4,58)	6,00 (DT 3,76)	0,466	0,411
<b>APADEM total</b>	15,00 (DT8,19)	8,80 (DT 9,40)	23,97(DT15,23)	49,47(DT22,40)	<0,001	<0,001
<b>INVENTARIO DE APATÍA</b>	11,06 (DT7,76)	8,77 (DT8,25)	14,12 (DT9,53)	24,18(DT10,96)	<0,001	<0,001
<b>ESCALA FAST</b>	5,22 (DT1,78)	6,65 (DT 1,66)	8,74 (DT 1,47)	11,68 (DT ,45)	<0,001	<0,001
<b>ÍNDICE KATZ</b>	2,95 (DT 2,25)	3,37 (DT 2,16)	5,42 (DT 1,87)	6,66 (DT 0,98)	<0,001	<0,001
<b>ÍNDICE DE LAWTON</b>	1,00 (DT1,41)	0,58 (DT0,90)	0,52 (DT 0,97)	1,19 (DT 1,28)	0,089	0,084
<b>ESCALA C- M (verbal no agresiva)</b>	11,50 (DT6,51)	8,89 (DT 4,40)	8,53 (DT 4,27)	6,63 (DT 2,50)	0,002	0,013
<b>ESCALA C- M (verbal agresiva)</b>	3,94 (DT 2,94)	3,28 (DT 2,37)	3,56 (DT 2,59)	3,47 (DT 2,34)	0,793	0,810
<b>ESCALA C- M (física no agresiva)</b>	18,44 (DT8,66)	19,47 (DT9,14)	21,49 (DT9,24)	18,81 (DT7,15)	0,323	0,237
<b>ESCALA C- M (física agresiva)</b>	11,28 (DT3,21)	11,07 (DT3,26)	13,73 (DT7,11)	13,56 (DT5,46)	0,030	0,003
<b>Escala SCOPA-motor</b>	6,17 (DT 5,39)	6,10 (DT 4,28)	10,19 (DT 5,44)	16,33 (DT 6,52)	<0,001	<0,001
<b>QUALID</b>	18,00 (DT9,67)	31,56 (DT9,49)	22,89 (DT7,89)	24,92 (DT6,62)	0,490	0,309
<b>QOL-AD</b>	27,17 (DT5,71)	29,84 (DT4,46)	29,06 (DT5,27)	29,19 (DT5,60)	0,720	0,689

\*p- valor en el Test ANOVA F

\*\* p- valor obtenido en la prueba Kruskal- Wallis

## Prevalencia de síntomas psicológicos y conductuales de la demencia

En la tabla 9 se recoge la prevalencia de cada SPCD en relación con el estadio de gravedad de la enfermedad en la evaluación basal (realizada a cada paciente en el momento de ingreso en la institución [CARFS]). Asimismo, se recoge si hay o no diferencias entre los distintos GDS en relación a cada ítem del NPI tras la realización de la prueba Chi-cuadrado de Pearson ( $p < 0,050$ ).

**Tabla 9. Prevalencia en la evaluación basal de síntomas psicológicos y conductuales de la demencia según gravedad de la enfermedad (GDS).**

Ítem NPI	GDS	0	1 a 3	> o= 4	p-valor*
Ideas delirantes	4	81,0%	9,5%	9,5%	0,041
	5	72,6%	6,8%	20,5%	
	6	77,3%	9,2%	13,5%	
	7	94,8%	1,7%	3,4%	
Alucinaciones	4	81,0%	19,0%	0,0%	0,124
	5	84,9%	4,1%	11,0%	
	6	87,3%	7,7%	4,9%	
	7	82,8%	12,1%	5,2%	
Agitación	4	61,9%	9,5%	28,6%	0,242
	5	54,8%	19,2%	26,0%	
	6	52,8%	23,9%	23,2%	
	7	43,1%	17,2%	39,7%	
Depresión	4	61,9%	14,3%	23,8%	0,061
	5	56,2%	21,9%	21,9%	
	6	70,2%	9,9%	19,9%	
	7	69,0%	22,4%	8,6%	
Ansiedad	4	52,4%	9,5%	38,1%	0,575
	5	49,3%	13,7%	37,0%	
	6	60,6%	9,2%	30,3%	
	7	65,5%	6,9%	27,6%	

Euforia	4	90,5%	9,5%	0,0%	0,528
	5	93,2%	1,4%	5,5%	
	6	93,7%	2,8%	3,5%	
	7	91,4%	3,4%	5,2%	
Apatía	4	23,8%	14,3%	61,9%	0,005
	5	37,0%	9,6%	53,4%	
	6	20,4%	12,7%	66,9%	
	7	8,6%	6,9%	84,5%	
Desinhibición	4	76,2%	9,5%	14,3%	0,260
	5	83,6%	2,7%	13,7%	
	6	85,9%	6,3%	7,7%	
	7	93,1%	3,4%	3,4%	
Irritabilidad	4	61,9%	19,0%	19,0%	0,848
	5	45,2%	21,9%	32,9%	
	6	50,7%	21,8%	27,5%	
	7	48,3%	19,0%	32,8%	
Conducta motriz anómala	4	66,7%	9,5%	23,8%	0,033
	5	72,6%	5,5%	21,9%	
	6	59,9%	13,4%	26,8%	
	7	48,3%	6,9%	44,8%	
Alteraciones del sueño	4	52,4%	9,5%	38,1%	0,501
	5	60,3%	16,4%	23,3%	
	6	61,3%	13,4%	25,4%	
	7	70,7%	13,8%	15,5%	
Alteraciones del apetito	4	57,1%	4,8%	38,1%	0,092
	5	80,8%	8,2%	11,0%	
	6	66,2%	10,6%	23,2%	
	7	75,9%	8,6%	15,5%	

\* p-valor de la Prueba Chi- cuadrado

## ESTUDIO DESCRIPTIVO LONGITUDINAL.

La edad de los pacientes al inicio del seguimiento, en nuestro estudio, fue de 80,18 años (DT 6,37) para los hombres y de 81, 89 (DT 6,84) para las mujeres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

El tiempo de seguimiento de nuestro estudio fue de 99 meses (1/06/2007, hasta 30/09/2015). El tiempo medio de seguimiento de los hombres fue de 32,75 meses (DT 24,10) y de las mujeres 46, 35 meses (DT 32,02). Se observa una diferencia estadísticamente significativa, entre ambos sexos, en relación con el tiempo de seguimiento ( $p < 0,001$ ).

En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad, se observa que los hombres han tenido una media de 6,31 años de evolución (DT 2,81) y las mujeres de 7,07 años (DT 3,41). No existiendo diferencias significativas entre sexos respecto a los años de evolución de la enfermedad.

Tabla 10. Tiempo de seguimiento de la muestra en relación al sexo.

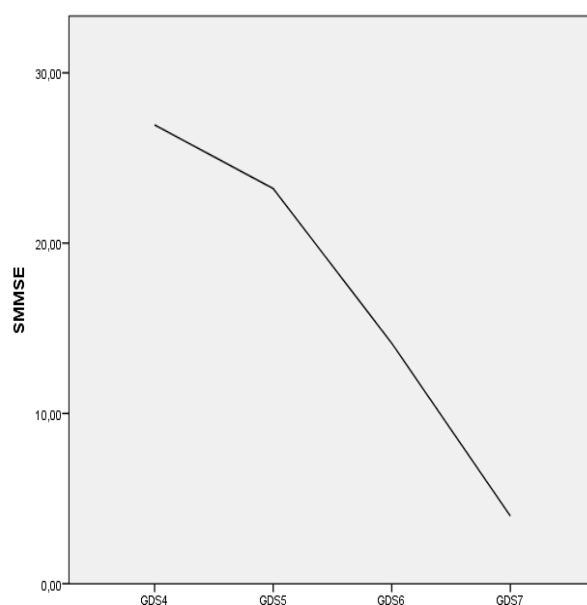
	Sexo	Media	Desviación estándar	p-valor
Edad al inicio del seguimiento	Hombre	80,18	6,37	0,061
	Mujer	81,89	6,84	
Tiempo total de seguimiento	Hombre	32,75	24,10	<0,001
	Mujer	46,35	32,01	
Años de evolución de la enfermedad	Hombre	6,308	2,81	0,097
	Mujer	7,061	3,41	

## Evolución de las mediciones cognitivas

### Mini- Examen Cognoscitivo del Estado Mental Grave (SMMSE)

Los valores del SMMSE disminuyen conforme aumenta la gravedad de la demencia. Esta disminución es más paulatina entre los estadios GDS 4 y 5 (demencia de gravedad moderada), volviéndose mas abrupta a medida que aumenta la gravedad de la demencia.

Gráfico 29. Evolución de los valores medios del SMMSE en pacientes con demencia moderada- grave.



Como se muestra en la Tabla 11 existen diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación media obtenida por cada grupo (GDS) en el SMMSE a partir de GDS 5 ( $p < 0,001$ ). No hallándose esta diferencia entre el estadio GDS 4 y GDS 5 ( $p = 0,212$ ).

Tabla 11. Significación del SMMSE

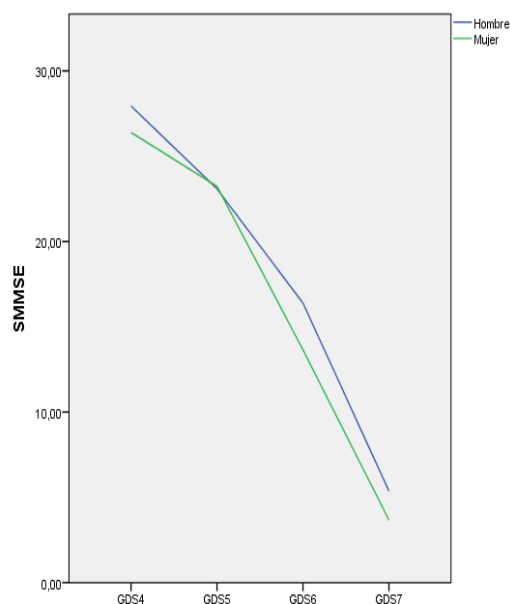
Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
SMMSE.5 - SMMSE.4	22	-1,13	4,16	,217
SMMSE.6 - SMMSE.4	10	-4,91	7,05	,055
SMMSE.7 - SMMSE.4	2	-18,14	2,63	,065
SMMSE.6 - SMMSE.5	68	-3,73	6,32	<0,001
SMMSE.7 - SMMSE.5	27	-12,62	9,73	<0,001
SMMSE.7 - SMMSE.6	101	-6,14	6,20	<0,001

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el SMMSE, de cada uno de los dos estadios que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras emparejadas.

No existen diferencias estadísticamente significativas en los valores del SMMSE, entre hombres y mujeres, durante la evolución de la demencia entre los estadios GDS4-GDS7.



Gráfico 30. Evolución de los valores medios del SMMSE, según sexo, en pacientes con demencia moderada- grave.



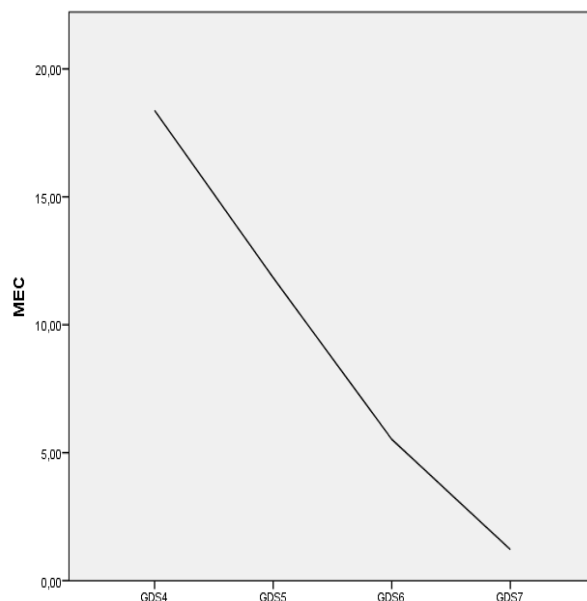
La puntuación media obtenida por los pacientes en el SMMSE durante el periodo de seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el SMMSE de 27,94 (DT 1,96) en hombres y 26,39 (DT 3,22) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el SMMSE de 23,09 (DT 5,17) en hombres y 23,23 (DT 4,18) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el SMMSE de 16,39 (DT 6,56) en hombres y 13,65 (DT 7,48) en mujeres. Sí apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $t= 1,89$ ,  $p=0,060$ ).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el SMMSE de 5,37 (DT 7,32) en hombres y 3,67 (DT 4,94) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

### Mini- Examen Cognoscitivo (MEC)

Los resultados medios del MEC durante el seguimiento fueron los siguientes: 1) En GDS 4 un valor medio de 18,38 (DT 4,53); 2) En GDS 5 un valor medio de 11,84 (DT 4,50); 3) En GDS 6 un valor medio de 5,52 (DT 4,07); 4) En GDS 7 observamos un valor medio de 1,22 (DT 2,51).

Gráfico 31. Evolución de los valores medios del MEC en pacientes con demencia moderada- grave.



El declive cognitivo es mayor conforme aumenta la gravedad de la demencia. Este declive es prácticamente lineal, disminuyendo la velocidad del mismo en estadios avanzados (GDS6- GDS7).

Entre el GDS y el MEC existe una fuerte correlación negativa. También se aprecia una correlación fuerte positiva entre el MMSE y el MEC (ver posteriormente en apartado de estudio de correlaciones).

Tabla 12. Significación del MEC.

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
MEC.5 - MEC.4	24	-0,57	3,66	,453
MEC.6 - MEC.4	12	-5,93	4,41	<0,001
MEC.7 - MEC.4	2	-15,55	0,98	,028
MEC.6 - MEC.5	76	-2,56	3,30	<0,001
MEC.7 - MEC.5	32	-7,33	5,13	<0,001
MEC.7 - MEC.6	113	-2,53	3,44	<0,001

\*muestra el número de pacientes que pasa de un estadio a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el MEC, de cada uno de los dos estadios que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Existen diferencias estadísticamente significativas al comparar la puntuación media del MEC, obtenida por los pacientes de la muestra, en cada GDS, salvo entre los grupos GDS 4 y GDS 5 ( $p=0,453$ ) (Tabla 12).

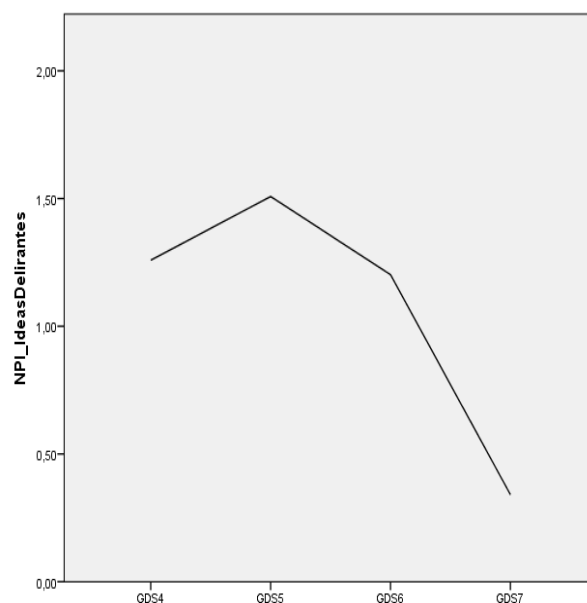
## Evolución de las mediciones psicopatológicas

### Inventario neuropsiquiátrico (NPI)

#### Ítem NPI ideas delirantes

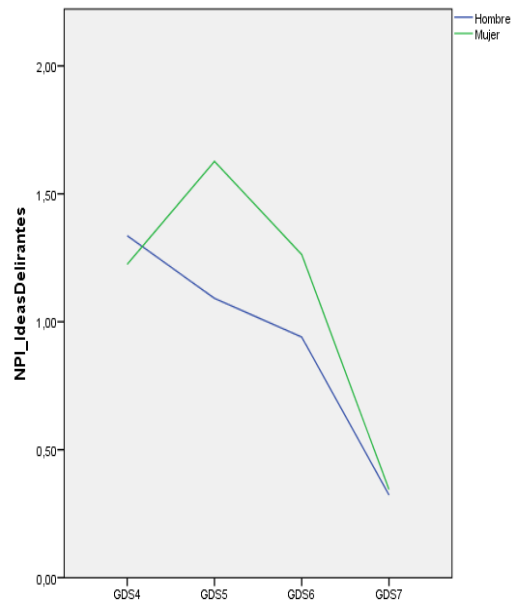
Se observa que la presencia de ideas delirantes es bastante similar entre el GDS 4 y GDS 6, mostrando unos valores medios, en el ítem del NPI que valora ideas delirantes, que oscilan entre 1,34 y 0,94. Si bien, en el estadio más avanzado de la demencia (GDS 7) se aprecia una disminución importante de la presencia de este síntoma neuropsiquiátrico.

Gráfico 32. Evolución de los valores medios del ítem NPI ideas delirantes en pacientes con demencia moderada- grave.



La presencia de ideas delirantes a partir del estadio GDS 4 es mayor en mujeres que en varones. No obstante esta diferencia no alcanza a la significación estadística.

Gráfico 33. Evolución de los valores medios del ítem NPI ideas delirantes según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación media obtenida por los pacientes en el ítem NPI Ideas Delirantes durante el tiempo de seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI Ideas Delirantes de 1,34 (DT 2,18) en hombres y de 1,22 (DT 2,02) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI Ideas Delirantes de 1,09 (DT 2,35) en hombres y de 1,63 (DT 2,79) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI Ideas Delirantes de 0,94 (DT 2,16) en hombres y de 1,26 (DT 2,16) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI Ideas Delirantes de 0,32 (DT 0,99) en hombres y de 0,34 (DT 0,88) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 13. Significación del ítem NPI ideas delirantes.

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_IdeasDelirantes.5 & NPI_IdeasDelirantes.4	24	-0,28	1,96	,487
NPI_IdeasDelirantes.6 & NPI_IdeasDelirantes.4	14	1,59	3,39	,102
NPI_IdeasDelirantes.7 & NPI_IdeasDelirantes.4	2	-0,70	2,05	,714
NPI_IdeasDelirantes.6 & NPI_IdeasDelirantes.5	78	0,19	2,68	,542
NPI_IdeasDelirantes.7 & NPI_IdeasDelirantes.5	35	-0,92	2,13	,015
NPI_IdeasDelirantes.7 & NPI_IdeasDelirantes.6	120	-0,58	1,55	<0,001

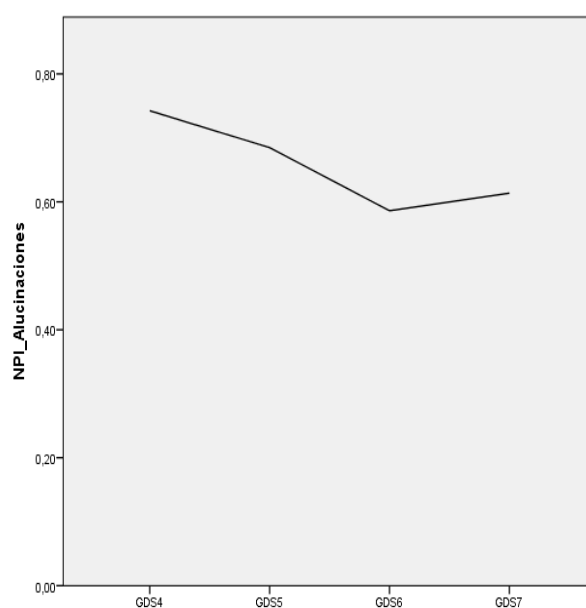
\*muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI ideas delirantes, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI ideas delirantes durante el periodo de estudio, para cada grupo (GDS), observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre el estadio GDS 6 y GDS 7 ( $p < 0,001$ ) y entre GDS 5 y GDS 7 ( $p = 0,015$ ).

### Ítem NPI alucinaciones

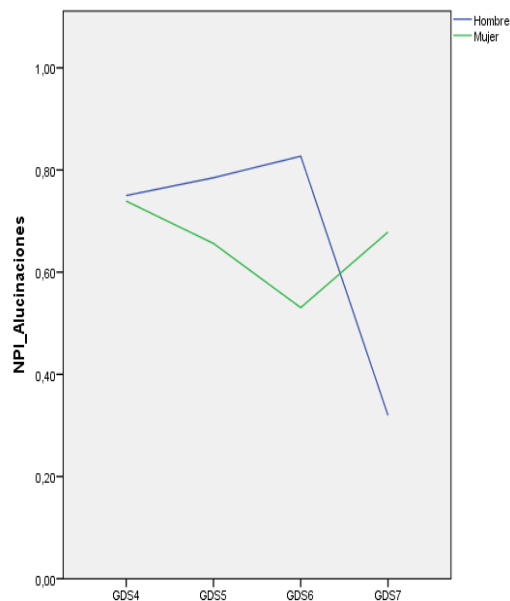
La presencia de alucinaciones en nuestra muestra es baja y permanece constante en todos los estadios estudiados (GDS 4- 7). Observamos que la puntuación de este ítem del NPI no supera 1,00.

Gráfico 34. Evolución de los valores medios del ítem NPI alucinaciones en pacientes con demencia moderada- grave.



No se aprecian diferencias significativas, ni desde el punto de vista clínico ni estadístico, entre hombres y mujeres, salvo en el último estadio (GDS 7) en el cual se observa una presencia mayor de alucinaciones en el grupo de las mujeres.

Gráfico 35. Evolución de los valores medios del ítem NPI alucinaciones según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación media obtenida por los pacientes en el ítem NPI alucinaciones, durante el tiempo de seguimiento de nuestro estudio, fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alucinaciones de 0,75 (DT 1,48) en hombres y de 0,74 (DT 1,99) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alucinaciones de 0,78 (DT 1,76) en hombres y de 0,66 (DT 1,74) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alucinaciones de 0,83 (DT 1,98) en hombres y de 0,53 (DT 1,13) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alucinaciones de 0,32 (DT 0,50) en hombres y de 0,68 (DT 1,29) en mujeres. Se

aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0,050$ ).

**Tabla 14. Significación del ítem NPI alucinaciones.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor
NPI_Alucinaciones.5- NPI_Alucinaciones.4	24	-0,06	1,58	,845
NPI_Alucinaciones.6- NPI_Alucinaciones.4	14	0,06	0,67	,727
NPI_Alucinaciones.7 - NPI_Alucinaciones.4	2	-2,48	4,57	,583
NPI_Alucinaciones.6 - NPI_Alucinaciones.5	78	0,01	1,36	,956
NPI_Alucinaciones.7 - NPI_Alucinaciones.5	35	0,00	1,22	,990
NPI_Alucinaciones.7 - NPI_Alucinaciones.6	119	-0,03	1,55	,858

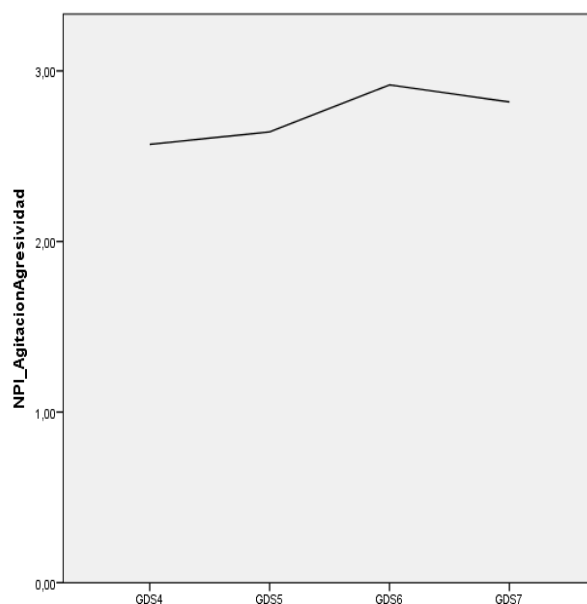
\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI alucinaciones, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI alucinaciones por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS4- GDS7), se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores obtenidos de este ítem en los diferentes estadios.

### **Ítem NPI agitación y agresividad**

Los valores medios obtenidos en nuestro estudio para el ítem de agitación y agresividad del NPI oscilaron entre 2,21 y 3,73. Se observa constancia en la presencia de este síntoma, siendo la intensidad del mismo leve en la demencia moderada-grave.

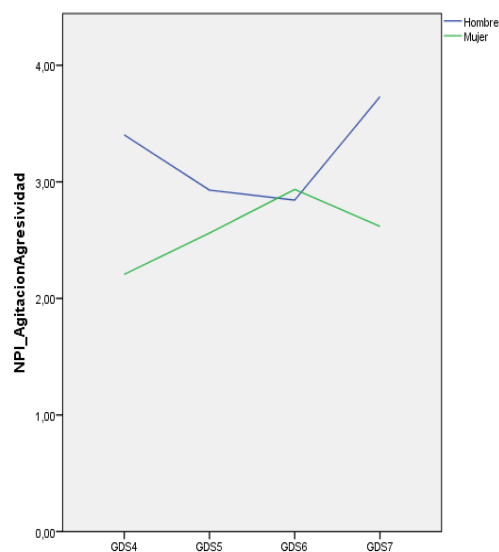
Gráfico 36. Evolución de los valores medios del ítem NPI agitación/agresividad en pacientes con demencia moderada- grave.



Este síntoma neuropsiquiátrico es mas prevalente en hombres que en mujeres. Además, el comportamiento del mismo es contrario en cada uno de los sexos. En los hombres va disminuyendo hasta GDS 6 y posteriormente asciende y en las mujeres, por el contrario, va ascendido desde GDS 4 hasta GDS 6 para posteriormente disminuir en GDS 7. No obstante, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos hasta el estadio mas avanzado de la demencia (GDS 7). La dispersión existente de los datos podría hacer más difícil encontrar una diferencia estadísticamente significativa en estadios GDS previos.



Gráfico 37. Evolución de los valores medios del ítem NPI agitación/agresividad según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación media obtenida por los pacientes en el ítem NPI agitación/agresividad durante el seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI agitación/agresividad de 3,40 (DT 3,67) en hombres y de 2,21 (DT 3,72) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI agitación/agresividad de 2,93 (DT 3,86) en hombres y de 2,56 (DT 3,20) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI agitación/agresividad de 2,84 (DT 2,91) en hombres y de 2,94 (DT 3,43) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI agitación/agresividad de 3,73 (DT 2,65) en hombres y de 2,62 (DT 2,88) en mujeres. Apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ( $p < 0,050$ ).

Tabla 15. Significación ítem NPI agitación/agresividad.

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_AgitacionAgresividad.5- NPI_AgitacionAgresividad.4	24	-0,46	3,45	,521
NPI_AgitacionAgresividad.6- NPI_AgitacionAgresividad.4	14	1,68	3,72	,115
NPI_AgitacionAgresividad.7- NPI_AgitacionAgresividad.4	2	3,50	3,54	,395
NPI_AgitacionAgresividad.6- NPI_AgitacionAgresividad.5	78	0,56	3,43	,154
NPI_AgitacionAgresividad.7- NPI_AgitacionAgresividad.5	35	1,62	3,29	,006
NPI_AgitacionAgresividad.7- NPI_AgitacionAgresividad.6	120	0,32	3,05	,258

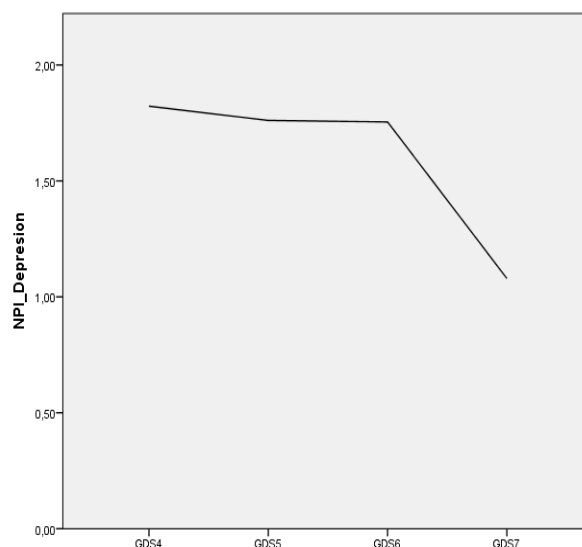
\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI agitación/agresividad, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa (tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas).

Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI agitación/agresividad por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS4- GDS7), observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de estudio salvo entre GDS 5 y GDS 7 ( $p=0,006$ ).

### Ítem NPI depresión

Los valores medios del ítem depresión del NPI que se observan en nuestra muestra, durante el seguimiento, oscilan entre 0,67 y 2,40.

Gráfico 38. Evolución de los valores medios del ítem NPI depresión en pacientes con demencia moderada- grave.

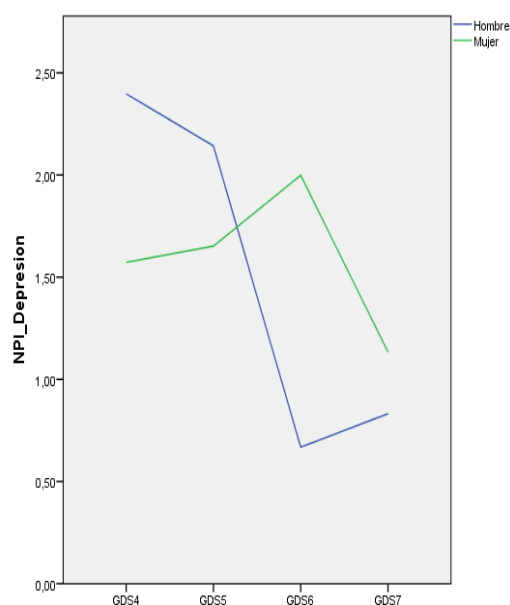


Se aprecia disminución de la clínica depresiva conforme aumenta la gravedad de la demencia.

También se aprecia la existencia de un componente de género en la expresión de este síntoma neuropsiquiátrico. En el gráfico se aprecia una inversión en el patrón de presentación de este síntoma entre ambos sexos. Así, en hombres en estadios de demencia moderada (GDS 4 y 5), se aprecia mayor clínica depresiva que en estadios más avanzados de la enfermedad (GDS 6 y 7); en mujeres se aprecia un comportamiento contrario. Sólo se encuentra significación estadística, entre ambos sexos, en GDS 6 ( $p < 0,050$ ).

La dispersión observada en los datos podría dificultar el hallazgo de diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

Gráfico 39. Evolución de los valores medios del ítem NPI depresión según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación basal obtenida por los pacientes en el ítem NPI depresión durante el tiempo de seguimiento de nuestro estudio fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI depresión de 2,40 (DT 3,09) en hombres y de 1,57 (DT 2,75) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI depresión de 2,14 (DT 2,49) en hombres y de 1,65 (DT 2,18) en mujeres. No

apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI depresión de 0,67 (DT 1,27) en hombres y 2,00 (DT 2,65) en mujeres. Sí se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ( $p < 0,05$ ).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI depresión de 0,83 (DT 1,23) en hombres y 1,13 (DT 1,84) en mujeres. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 16. Significación del ítem NPI depresión.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_Depresion.5 - NPI_Depresion.4	24	-0,37	3,20	,574
NPI_Depresion.6 - NPI_Depresion.4	14	0,99	3,13	,259
NPI_Depresion.7 - NPI_Depresion.4	2	1,38	2,30	,553
NPI_Depresion.6 - NPI_Depresion.5	78	0,15	2,69	,632
NPI_Depresion.7 - NPI_Depresion.5	35	-0,47	2,85	,341
NPI_Depresion.7 - NPI_Depresion.6	120	-0,39	1,97	,031

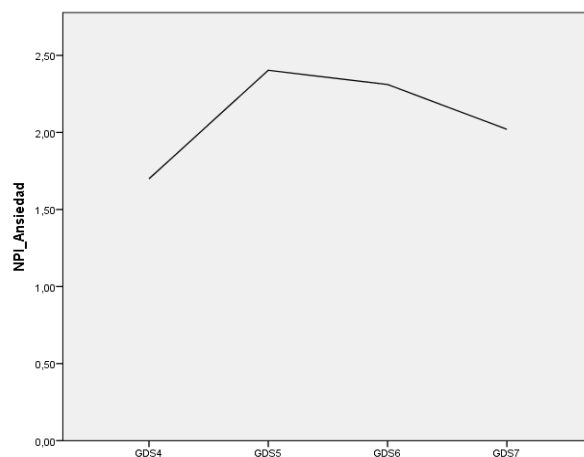
\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI depresión, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa (tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas).

Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI depresión por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS 4- GDS 7), observamos que sólo existen diferencias estadísticamente significativas a partir del estadio GDS 6 ( $p = 0,031$ ).

### **Ítem NPI ansiedad**

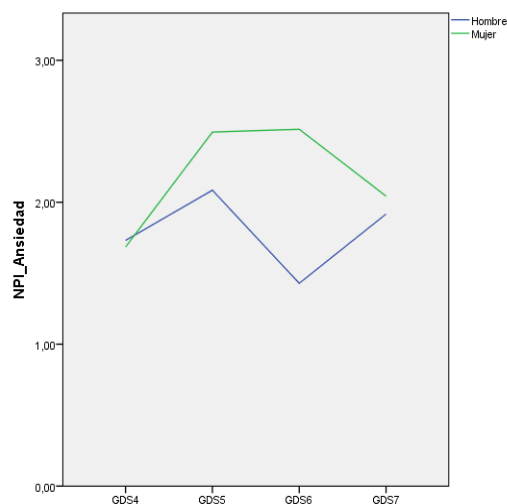
Los valores medios del ítem NPI ansiedad obtenidos durante el seguimiento de los pacientes de nuestra muestra oscilan entre 1,43- 2,51. Observándose una distribución de los mismos casi constante en todos los estadios.

Gráfico 40. Evolución de los valores medios del ítem NPI ansiedad en pacientes con demencia moderada- grave.



Existe diferencia significativa en el comportamiento de este síntoma entre hombres y mujeres en el estadio GDS 6. La presencia de una importante dispersión en los datos podría contribuir a no encontrar diferencias estadísticamente significativas, entre ambos sexos, en otros estadios de la demencia.

Gráfico 41. Evolución de los valores medios del ítem NPI ansiedad según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación basal obtenida por los pacientes en el ítem NPI ansiedad durante el seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI ansiedad de 1,73 (DT 2,67) en hombres y de 1,68 (DT 2,36) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI ansiedad de 2,09 (DT 2,82) en hombres y de 2,49 (DT 2,85) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI ansiedad de 1,43 (DT 2,27) en hombres y de 2,51 (DT 2,91) en mujeres. Sí se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ( $p < 0,050$ ).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI ansiedad de 1,92 (DT 1,95) en hombres y de 2,04 (DT 2,72) en mujeres. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 17. Significación ítem NPI ansiedad.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_Ansiedad.5 - NPI_Ansiedad.4	24	-0,13	3,14	,842
NPI_Ansiedad.6 - NPI_Ansiedad.4	14	0,94	4,54	,455
NPI_Ansiedad.7 - NPI_Ansiedad.4	2	3,86	2,63	,286
NPI_Ansiedad.6 - NPI_Ansiedad.5	78	0,04	3,11	,921
NPI_Ansiedad.7 - NPI_Ansiedad.5	35	0,05	4,01	,942
NPI_Ansiedad.7 - NPI_Ansiedad.6	120	0,12	2,97	,652

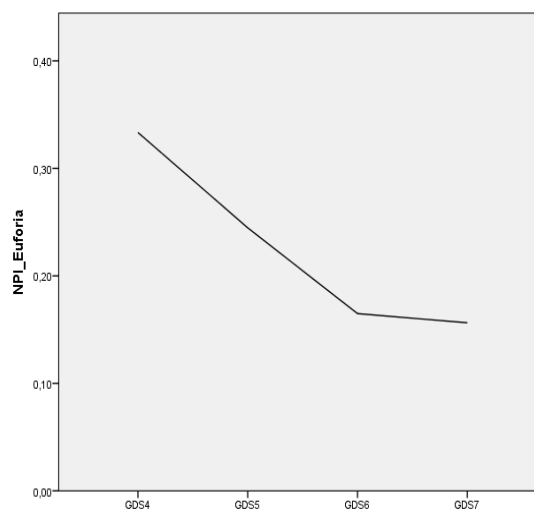
- muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI ansiedad, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI ansiedad por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS4- GDS7), observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas. A pesar de observarse, un ascenso llamativo de los valores medios de ansiedad entre GDS4- GDS5 ( Gráfico 40).

### **Ítem NPI euforia**

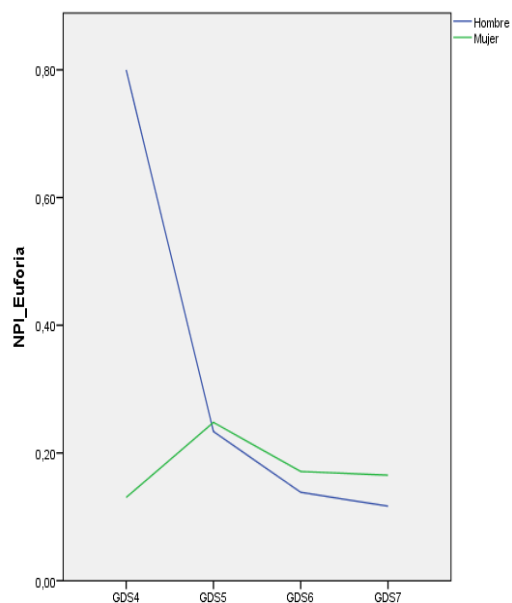
Observamos como la euforia es un síntoma neuropsiquiátrico prácticamente ausente durante el periodo de seguimiento de nuestra muestra de pacientes con demencia moderada- grave. Obteniéndose valores para el mismo en el ítem euforia del NPI inferiores a 1 (oscilando las puntuaciones medias entre 0,80 y 0,12).

Gráfico 42. Evolución de los valores medios del ítem NPI euforia en pacientes con demencia moderada- grave.



No se observan diferencias significativas entre hombres y mujeres en ningún estadio de la demencia estudiados.

Gráfico 43. Evolución de los valores medios del ítem NPI euforia según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación basal obtenida por los pacientes en el ítem NPI euforia durante el periodo de seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI euforia de 0,80 (DT 1,93) en hombres y de 0,13 (DT 0,63) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en ítem NPI euforia de 0,23 (DT 0,64) en hombres y de 0,25 (DT 1,04) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI euforia de 0,14 (DT 0,60) en hombres y de 0,17 (DT 0,64) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI euforia de 0,12 (DT 0,45) en hombres y de 0,17 (DT 0,81) en mujeres. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 18. Significación del ítem NPI euforia.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_Euforia.5 - NPI_Euforia.4	24	-0,04	0,69	,770
NPI_Euforia.6 - NPI_Euforia.4	14	-0,18	0,82	,431
NPI_Euforia.6 - NPI_Euforia.5	78	-0,16	0,88	,115
NPI_Euforia.7 - NPI_Euforia.5	31	-0,08	0,29	,126
NPI_Euforia.7 - NPI_Euforia.6	116	0,00	0,90	,973

\* Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI euforia, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

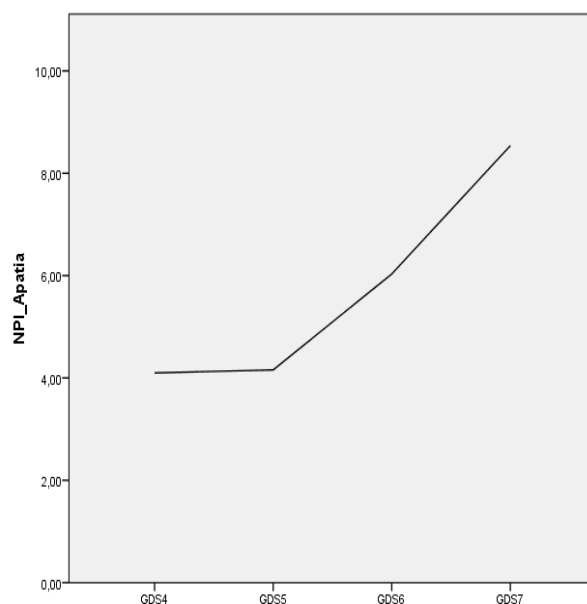
Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI euforia por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS4- GDS7), no observamos diferencias estadísticamente significativas.

### **Ítem NPI apatía**

Observamos en nuestra muestra un incremento de los valores del ítem apatía del NPI conforme aumenta la gravedad de la demencia, oscilando los valores medios entre 3,77 y 8,57.

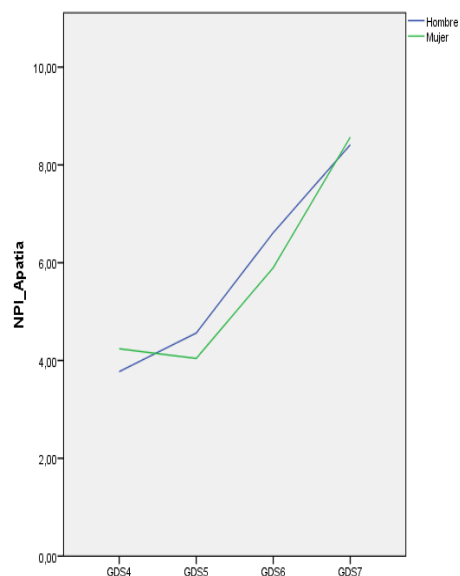


Gráfico 44. Evolución de los valores medios del ítem NPI apatía en pacientes con demencia moderada- grave.



Este incremento se produce tanto en el grupo de hombres como en el de mujeres, no detectándose una diferencia significativa entre ambos grupos.

Gráfico 45. Evolución de los valores medios del ítem NPI apatía según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación media obtenida por los pacientes de nuestro estudio en el ítem NPI apatía durante el periodo de seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI

apatía de 3,77 (DT 2,41) en hombres y de 4,24 (DT 2,84) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI apatía de 4,56 (DT 2,96) en hombres y de 4,04 (DT 2,71) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI apatía de 6,61 (DT 4,14) en hombres y de 5,90 (DT 2,94) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI apatía de 8,41 (DT 3,31) en hombres y de 8,57 (DT 2,72) en mujeres. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 19. Significación del ítem NPI apatía.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_Apatia.5 - NPI_Apatia.4	24	-0,27	2,78	,640
NPI_Apatia.6 - NPI_Apatia.4	14	0,15	3,75	,882
NPI_Apatia.7 - NPI_Apatia.4	2	2,07	9,80	,815
NPI_Apatia.6 - NPI_Apatia.5	78	0,58	2,82	,073
NPI_Apatia.7 - NPI_Apatia.5	35	2,82	4,19	<0,001
NPI_Apatia.7 - NPI_Apatia.6	121	1,54	3,38	<0,001

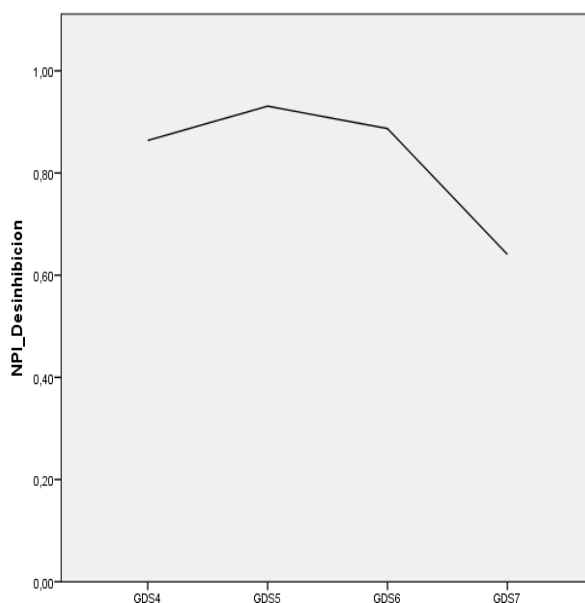
\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI apatía, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos, durante el periodo de estudio, para cada grupo (GDS) en el ítem NPI apatía, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas. Éstas son muy notables entre los grupos GDS 6 y GDS 7 ( $p < 0,001$ ) y GDS 5 y GDS 7 ( $p < 0,001$ ). Podemos ver como los valores medios obtenidos para el ítem apatía en el GDS 4 y GDS 5 son bastante similares, y a partir de GDS 5 se produce un incremento de este síntoma neuropsiquiátrico, aunque no se puede detectar diferencia estadísticamente significativa entre los grupos GDS 5 y GDS 6 ( $p = 0,730$ ), sí se aprecian diferencias en el Gráfico 44.

### Ítem NPI desinhibición

Durante el periodo de seguimiento, se aprecia poca variación en el comportamiento de este síntoma entre los diferentes estadios. Los valores medios observados del ítem desinhibición del NPI oscilan entre 0,68- 1,57.

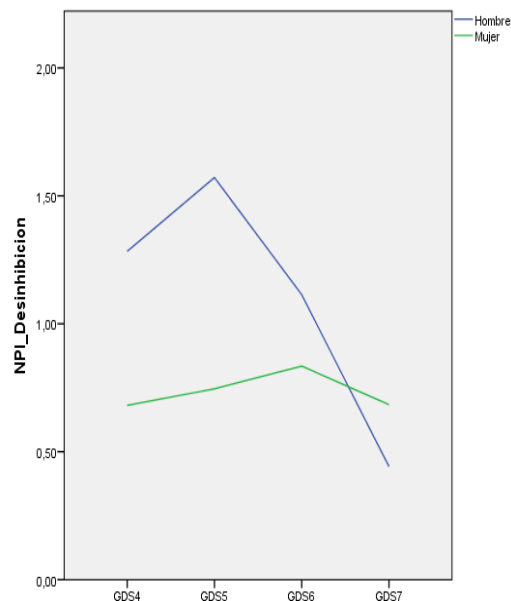
Gráfico 46. Evolución de los valores medios del ítem NPI desinhibición en pacientes con demencia moderada- grave.



Las puntuaciones más altas se encuentran en los estadios moderados de la demencia (GDS 4 y 5).

La prevalencia del mismo es mayor en hombres respecto a mujeres, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa en el estadio GDS 5. Este comportamiento se invierte en el estadio mas grave de la demencia (GDS 7), siendo más prevalente este SPCD en mujeres, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa.

Gráfico 47. evolución de los valores medios del ítem NPI desinhibición según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación basal obtenida por los pacientes en el ítem NPI desinhibición durante el seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI desinhibición de 1,28 (DT 3,12) en hombres y de 0,68 (DT 1,23) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI desinhibición de 1,57 (DT 1,78) en hombres y de 0,75 (DT 1,83) en mujeres. Apreciándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,050$ ) entre ambos grupos (hombres/ mujeres).
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI desinhibición de 1,11 (DT 2,17) en hombres y de 0,83 (DT 1,87) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en ítem NPI desinhibición de 0,44 (DT 1,26) en hombres y de 0,68 (DT 1,54) en mujeres. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 20. Significación del ítem NPI desinhibición.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_Desinhibicion.5 - NPI_Desinhibicion.4	24	-0,17	2,57	,753
NPI_Desinhibicion.6 - NPI_Desinhibicion.4	14	0,59	1,45	,151
NPI_Desinhibicion.7 - NPI_Desinhibicion.4	2	-0,21	1,11	,830
NPI_Desinhibicion.6 - NPI_Desinhibicion.5	77	0,37	1,84	,086
NPI_Desinhibicion.7 - NPI_Desinhibicion.5	35	0,69	2,32	,087
NPI_Desinhibicion.7 - NPI_Desinhibicion.6	120	-0,01	1,94	,952

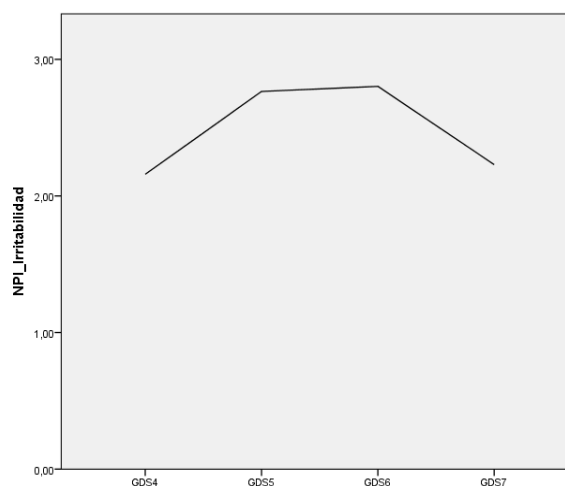
\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI desinhibición, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI desinhibición por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS4- GDS7), no observamos diferencias estadísticamente significativas entre éstos.

### Ítem NPI irritabilidad

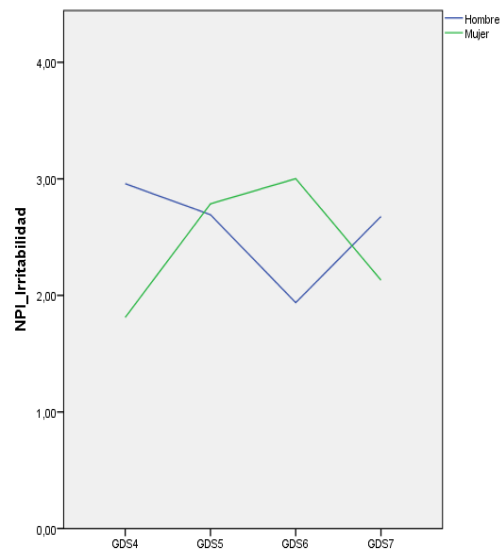
Durante el periodo de seguimiento, los valores obtenidos para ítem irritabilidad del NPI oscilan entre 1,81 y 3,00.

**Gráfico 48. Evolución de los valores medios del ítem NPI irritabilidad en pacientes con demencia moderada- grave.**



La prevalencia de este síntoma neuropsiquiátrico es mayor en hombres en GDS 4 y GDS 7 y mayor en mujeres en GDS 5 y GDS 6. Esta diferencia es estadísticamente significativa sólo en GDS 6.

Gráfico 49. Evolución de los valores medios del ítem NPI irritabilidad según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación media obtenida por los pacientes en el ítem NPI irritabilidad al inicio del seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI irritabilidad de 2,96 (DT 3,05) en hombres y de 1,81 (DT 1,97) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI irritabilidad de 2,69 (DT 3,27) en hombres y de 2,79 (DT 2,66) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI irritabilidad de 1,94 (DT 1,91) en hombres y de 3,00 (DT 3,03) en mujeres. Apreciándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,050$ ) entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI irritabilidad de 2,68 (DT 1,91) en hombres y de 2,13 (DT 2,46) en mujeres. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 21. Significación del ítem NPI irritabilidad.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_Irritabilidad.5 - NPI_Irritabilidad.4	24	0,29	3,30	,670
NPI_Irritabilidad.6 - NPI_Irritabilidad.4	14	2,21	3,43	,031
NPI_Irritabilidad.7 - NPI_Irritabilidad.4	2	2,89	1,97	,286
NPI_Irritabilidad.6 - NPI_Irritabilidad.5	78	0,63	3,22	,087
NPI_Irritabilidad.7 - NPI_Irritabilidad.5	35	0,69	3,95	,309
NPI_Irritabilidad.7 - NPI_Irritabilidad.6	120	0,00	2,60	,990

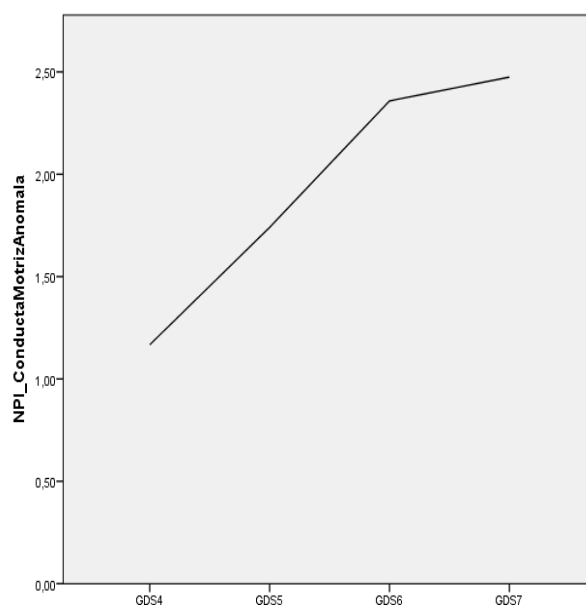
\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI irritabilidad, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos, durante el periodo de estudio, para cada grupo (GDS) en el ítem NPI irritabilidad, observamos que sólo existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos GDS4 y GDS7 ( $p=0,031$ ).

### **Ítem NPI conducta motriz anómala**

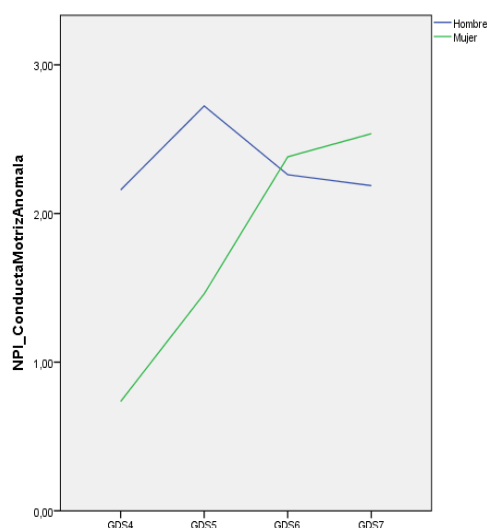
Observamos unos valores medios, en nuestra muestra, para este ítem del NPI que oscilan en 1,41 y 3,84.

**Gráfico 50. Evolución de los valores medios del ítem NPI conducta motriz anómala en pacientes con demencia moderada- grave.**



No se detectan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. La prevalencia de este síntoma es mayor en los hombres en estadios de demencia moderada (GDS4 y 5). En estadios posteriores (GDS 6 y 7) aumenta en el grupo de las mujeres hasta igualarse a la observada en el grupo de hombres e incluso llegar a superarla sutilmente en GDS 7; siendo el comportamiento de este síntoma diferente en ambos sexos.

**Gráfico 51. Evolución de los valores medios del ítem NPI conducta motriz anómala según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.**



La puntuación media obtenida por los pacientes en el ítem NPI conducta motriz anómala durante el periodo de seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI conducta motriz anómala de 2,16 (DT 2,88) en hombres y de 0,74 (DT 1,41) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI conducta motriz anómala de 2,72 (DT 3,84) en hombres y de 1,46 (DT 2,14) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI conducta motriz anómala de 2,26 (DT 3,12) en hombres y de 2,38 (DT 3,07) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.



- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI conducta motriz anómala de 2,19 (DT 1,94) en hombres y de 2,54 (DT 2,66) en mujeres. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 22. Significación del ítem NPI conducta motriz anómala.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_ConductaMotrizAnomala.5 - NPI_ConductaMotrizAnomala.4	24	-0,72	2,21	,126
NPI_ConductaMotrizAnomala.6 - NPI_ConductaMotrizAnomala.4	14	0,37	2,16	,529
NPI_ConductaMotrizAnomala.7 - NPI_ConductaMotrizAnomala.4	2	2,00	2,83	,500
NPI_ConductaMotrizAnomala.6 - NPI_ConductaMotrizAnomala.5	78	0,15	2,13	,539
NPI_ConductaMotrizAnomala.7 - NPI_ConductaMotrizAnomala.5	35	-0,40	2,37	,329
NPI_ConductaMotrizAnomala.7 - NPI_ConductaMotrizAnomala.6	121	0,26	2,89	,322

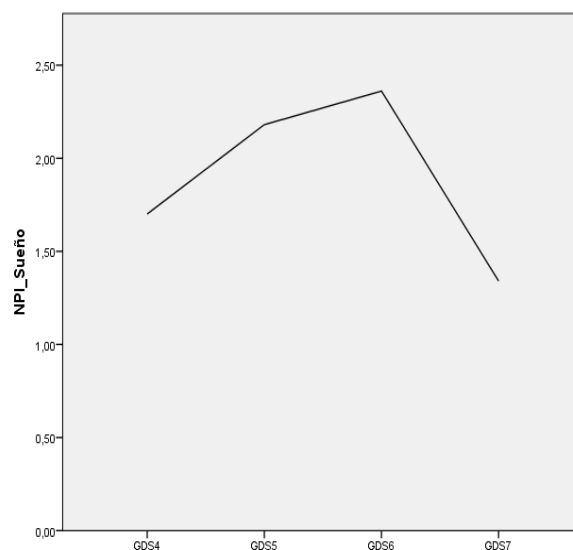
- Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI conducta motriz anómala, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI conducta motriz anómala por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS4- GDS7), observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Aunque en la gráfica se aprecia un aumento progresivo de este síntoma, en pacientes con demencia moderada- grave, desde GDS 4 hasta estadios avanzados GDS 7 (Gráfico 51).

### **Ítem NPI alteraciones del sueño**

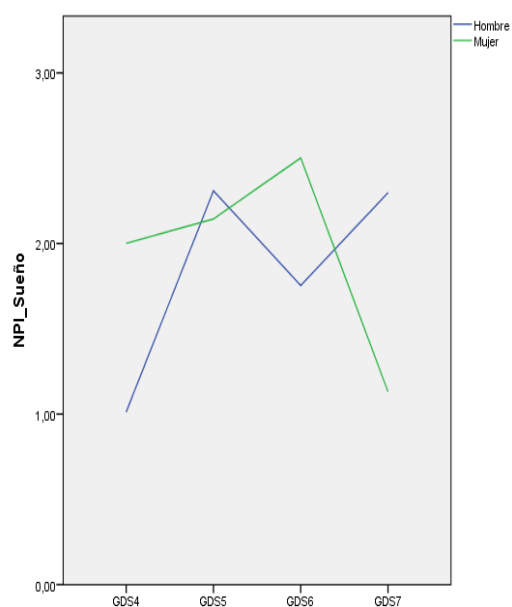
Durante el periodo de seguimiento, los valores medios de este ítem oscilaron entre 1,01y 2,50.

Gráfico 52. Evolución de los valores medios del ítem NPI alteraciones del sueño en pacientes con demencia moderada- grave.



Aunque sólo hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos en el estadio GDS 7, existe un comportamiento diferente de este síntoma dependiendo del sexo. En GDS 4 las alteraciones en el patrón del sueño son más llamativas en varones y en estadios más graves (GDS 7), estas alteraciones disminuyen su intensidad en éstos, cobrando mas importancia en el grupo de mujeres.

Gráfico 53. Evolución de los valores medios del ítem NPI alteraciones del sueño según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación media obtenida por los pacientes en el ítem NPI alteraciones del sueño durante el seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alteraciones del sueño de 1,01 (DT 1,87) en hombres y de 2,00 (DT 1,99) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alteraciones del sueño de 2,31 (DT 3,38) en hombres y de 2,14 (DT 2,48) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alteraciones del sueño de 1,75 (DT 2,47) en hombres y de 2,50 (DT 3,16) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el NPI de 2,30 (DT 2,83) en hombres y de 1,13 (DT 1,80) en mujeres. Apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ( $p < 0,050$ ).

**Tabla 23. Significación del ítem NPI alteraciones del sueño.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_Sueño.5 - NPI_Sueño.4	24	0,21	2,49	,683
NPI_Sueño.6 - NPI_Sueño.4	14	2,58	4,10	,035
NPI_Sueño.7 - NPI_Sueño.4	2	0,39	0,15	,170
NPI_Sueño.6 - NPI_Sueño.5	78	0,18	3,49	,658
NPI_Sueño.7 - NPI_Sueño.5	35	-0,85	3,68	,184
NPI_Sueño.7 - NPI_Sueño.6	120	-0,87	2,69	<0,001

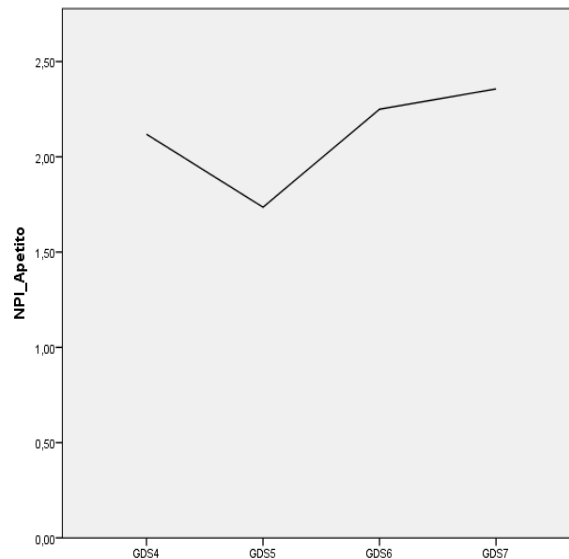
\* Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI sueño, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI sueño por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS 4- GDS 7), observamos diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios del GDS 4 y GDS 6 ( $p = 0,035$ ) y entre GDS 6 y GDS 7 ( $p < 0,001$ ).

### Ítem NPI alteraciones del apetito

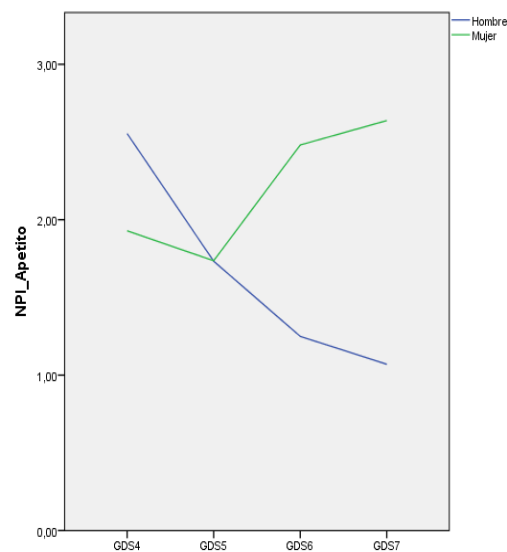
Observamos que los valores medios basales alcanzados por nuestra muestra en el ítem alteraciones en el apetito del NPI oscilan entre 1,07 y 2,64.

Gráfico 54. Evolución de los valores medios del ítem NPI alteraciones en el apetito en pacientes con demencia moderada- grave.



Vemos una distribución desigual entre ambos sexos. En hombres la alteración del apetito va disminuyendo de intensidad conforme aumenta la gravedad de la demencia y en el grupo de mujeres ocurre al contrario; siendo más significativo este síntoma neuropsiquiátrico en éstas a partir del estadio GDS 5.

Gráfico 55. Evolución de los valores medios del ítem NPI alteraciones del apetito según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.



La puntuación media obtenida por los pacientes en el ítem NPI alteraciones del apetito durante el seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alteraciones del apetito de 2,55 (DT 3,83) en hombres y de 1,93 (DT 2,62) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alteraciones del apetito de 1,73 (DT 3,00) en hombres y de 1,74 (DT 2,45) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alteraciones del apetito de 1,25 (DT 2,24) en hombres y de 2,48 (DT 2,99) en mujeres. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0,050$ ).
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el ítem NPI alteraciones del apetito de 1,07 (DT 2,11) en hombres y de 2,64 (DT 2,84) en mujeres. Apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0,050$ ).

**Tabla 24. Significación del ítem NPI alteraciones del sueño.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_Apetito.5 - NPI_Apetito.4	24	-0,54	2,62	,327
NPI_Apetito.6 - NPI_Apetito.4	14	1,93	2,07	,004
NPI_Apetito.7 - NPI_Apetito.4	2	0,09	2,35	,966
NPI_Apetito.6 - NPI_Apetito.5	78	0,82	2,72	,009
NPI_Apetito.7 - NPI_Apetito.5	35	1,80	3,53	,005
NPI_Apetito.7 - NPI_Apetito.6	120	0,81	3,09	,005

\* Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI apetito, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

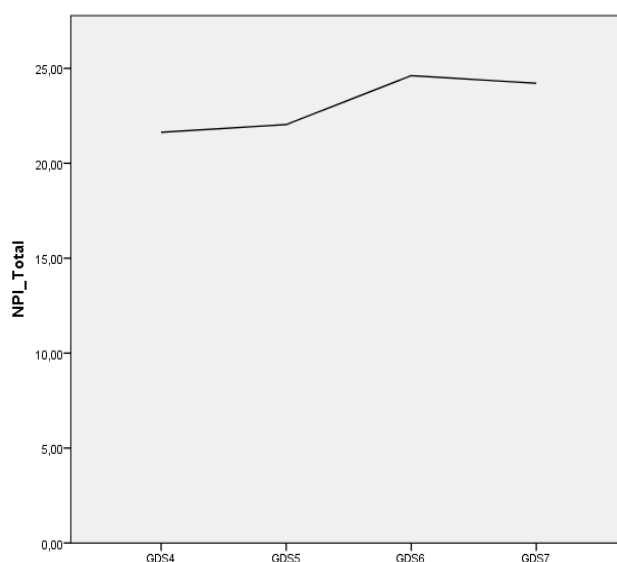
Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI euforia por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS4- GDS7), observamos que existen

diferencias estadísticamente significativas en todos los estadios salvo entre GDS4 y GDS 7 y entre GDS4 y GDS5.

### Ítem NPI total

Durante el periodo de seguimiento la puntuación total media del NPI oscila entre 20,24 y 25,66. Se observa, en nuestro estudio, una presencia homogénea de los SPCD entre los estadios GDS4 y GDS7.

**Gráfico 56. Evolución de los valores medios del ítem NPI total en pacientes con demencia moderada-grave.**



No existen diferencias estadísticamente significativas entre sexos. Si bien, el valor total del NPI en el grupo de hombres y en el grupo de mujeres es diferente a lo largo de la evolución de la demencia. La puntuación es mayor en hombres en estadios medios de la demencia (GDS 4 y GDS 5), disminuyendo posteriormente hasta GDS 6 donde se estabiliza, aumentando ligeramente en GDS 7 (obteniendo una puntuación en este estadio muy parecida al grupo de las mujeres aunque ligeramente inferior). En el grupo de las mujeres, se aprecian valores más bajos del NPI total en los estadios GDS 4 y GDS 5; a partir de GDS 6 se produce un aumento, llegando a superar el valor del NPI total obtenido en el grupo de varones.

Gráfico 57. Evolución de los valores medios del ítem NPI total según el sexo en pacientes con demencia moderada- grave.

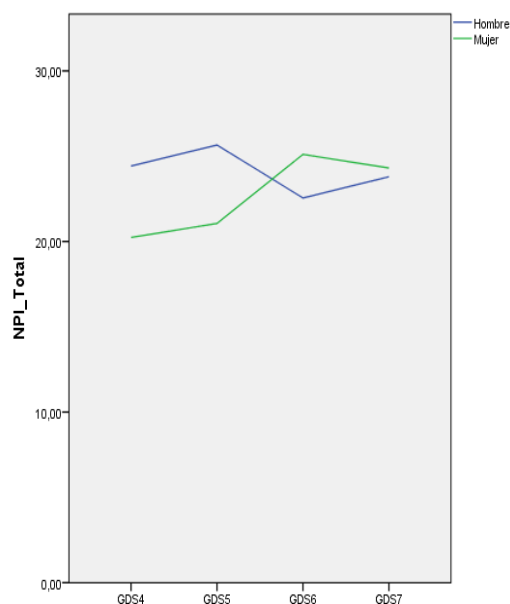


Tabla 25. Significación del ítem NPI total.

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
NPI_Total.5 - NPI_Total.4	23	-4,20	19,04	,302
NPI_Total.6 - NPI_Total.4	13	12,83	20,88	,047
NPI_Total.7 - NPI_Total.4	2	13,30	10,53	,325
NPI_Total.6 - NPI_Total.5	74	2,60	15,05	,142
NPI_Total.7 - NPI_Total.5	32	2,86	17,41	,360
NPI_Total.7 - NPI_Total.6	117	0,73	13,64	,563

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación obtenida en el ítem NPI apetito, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando, es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos en el ítem NPI total por los pacientes de nuestra muestra durante el periodo de seguimiento, en cada GDS estudiado (GDS 4- GDS 7), observamos que solamente se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos GDS 4 y GDS 6 ( $p=0,047$ ). Gráficamente se observa un aumento de la presencia de SPCD entre los estadios GDS 5 y GDS 6, si bien, ésta no alcanza significación ( $p=0,142$ ).

## APADEM-NH

### APADEM-NH total

En nuestro estudio existe un agravamiento de la apatía conforme evoluciona la enfermedad. Las puntuaciones medias del APADEM obtenidas en nuestra muestra, durante el periodo de seguimiento oscilaron entre 8,40 y 52,22.

Gráfico 58. Evolución de los valores de la variable APADEM total durante el seguimiento.

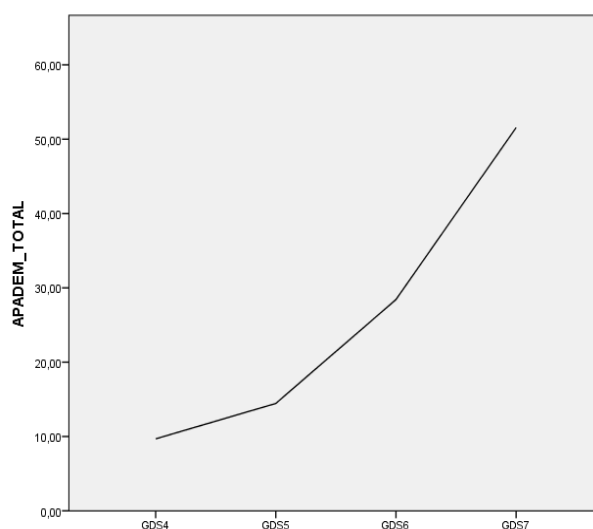
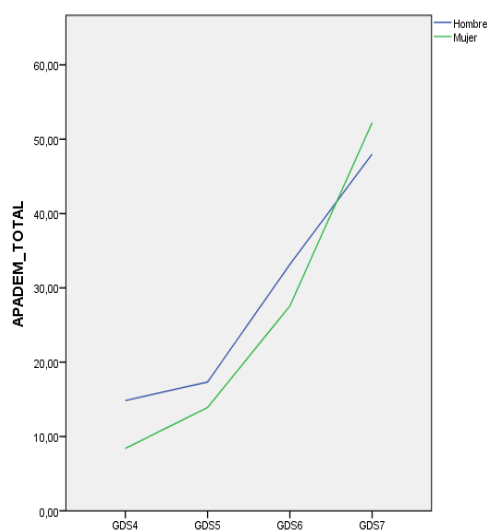


Gráfico 59. Evolución de la variable APADEM- NH total, tanto en hombres como en mujeres, durante el periodo de seguimiento de nuestro estudio.



La puntuación media del APADEM-NH total obtenida por los pacientes de nuestra muestra al inicio del seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-



NH total de 14,83 (DT 7,55) en hombres y de 8,40 (DT 5,71) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH total de 17,33 (DT 11,57) en hombres y de 13,90 (DT 8,37) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH total de 33,15 (DT 14,51) en hombres y de 27,56 (DT 15,63) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH total de 48,00 (DT 10,61) en hombres y de 52,22 (DT 15,53) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

**Tabla 26. Significación de APADEM-NH total.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
APADEM_Total.5 - APADEM_Total.4	11	2,97	7,46	,216
APADEM_Total.6 - APADEM_Total.4	6	5,71	8,94	,179
APADEM_Total.6 - APADEM_Total.5	38	3,29	8,13	,017
APADEM_Total.7 - APADEM_Total.5	14	16,21	7,90	,000
APADEM_Total.7 - APADEM_Total.6	76	11,84	13,80	,000

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en el APADEM total, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Los hombres obtienen una mayor puntuación media basal en el APADEM-NH total que las mujeres hasta el estadio GDS 7, donde esta tendencia se invierte. La diferencia entre hombres y mujeres observada no fue estadísticamente significativa.

El incremento de la apatía es mayor entre los estadios GDS 5 y GDS 6.

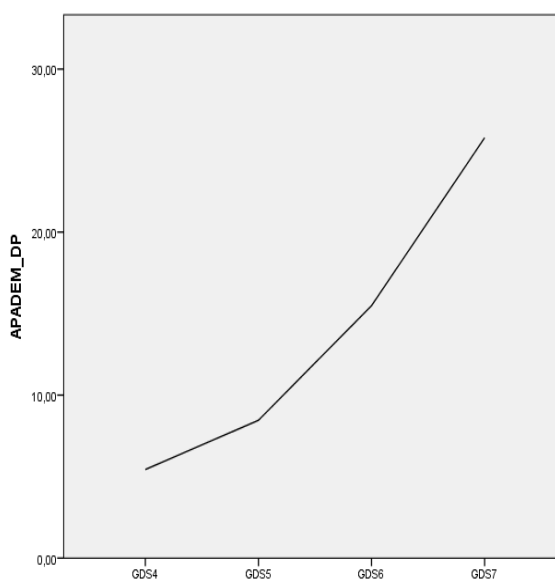
Las puntuaciones obtenidas en el APADEM-NH total son elevadas; existiendo una correlación positiva entre el ítem NPI apatía y APADEM-NH total (se analiza posteriormente).

Al comparar los valores medios obtenidos en la variable APADEM-NH total, durante el periodo de seguimiento, por los pacientes de nuestra muestra en relación al GDS estudiado (GDS4- GDS7), observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,050$ ). Esta significación se mantiene al comparar todos los estadios entre sí (entre GDS5- GDS6 [ $p=0,017$ ], entre GDS6- GDS7 [ $0<0,001$ ] y entre GDS5- GDS7  $p<0,001$ ), salvo entre el estadio GDS4 y GDS7 (Tabla 26).

### **Dominio déficit de pensamiento y conductas autogeneradas (APADEM-NH)**

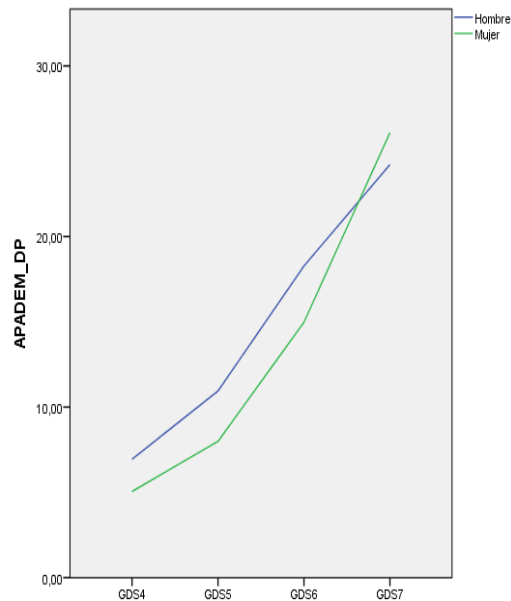
Observamos como los valores del dominio déficit de pensamiento y conductas autogeneradas del APADEM-NH van aumentando conforme aumenta la gravedad de la demencia. Este aumento se hace más abrupto entre el GDS 5 y el GDS 6. Los valores durante el periodo de seguimiento de nuestra muestra oscilaron entre 5,06 y 26,08.

**Gráfico 60. Evolución de los valores del dominio de déficit de pensamiento y conductas autogeneradas del APADEM-NH durante el periodo de seguimiento.**



Aunque se aprecian puntuaciones medias más elevadas en hombres (en todos los GDS menos en el GDS 7), la diferencia entre mujeres y hombres no es estadísticamente significativa. En estadios más avanzados de la demencia (GDS 7), las mujeres muestran un mayor déficit de pensamiento y de conductas autogeneradas.

**Gráfico 61. Evolución de la puntuación media del dominio déficit de pensamiento y conductas autogeneradas del APADEM-NH, en hombres y mujeres, durante el periodo de seguimiento.**



La puntuaciones medias del dominio déficit de pensamiento y conductas autogeneradas del APADEM-NH obtenidas por los pacientes de nuestra muestra durante el seguimiento, fueron:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH subescala déficit de pensamiento de 6,94 (DT 4,84) en hombres y de 5,06 (DT 3,40) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH subescala déficit de pensamiento de 10,94 (DT 5,91) en hombres y de 7,99 (DT 4,95) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH subescala déficit de pensamiento de 18,27 (DT 7,12) en hombres y de 14,97 (DT 7,86) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH subescala déficit de pensamiento de 24,22 (DT 4,43) en hombres y de 26,08 (DT 7,56) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente

significativas entre ambos sexos.

**Tabla 27. Significación del dominio déficit de pensamiento y conductas autogeneradas del APADEM-NH.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
APADEM_DP.5 - APADEM_DP.4	11	1,66	4,80	0,279
APADEM_DP.6 - APADEM_DP.4	6	3,47	4,72	0,131
APADEM_DP.6 - APADEM_DP.5	38	1,22	4,67	0,117
APADEM_DP.7 - APADEM_DP.5	14	6,94	5,22	<0,001
APADEM_DP.7 - APADEM_DP.6	76	4,78	6,75	<0,001

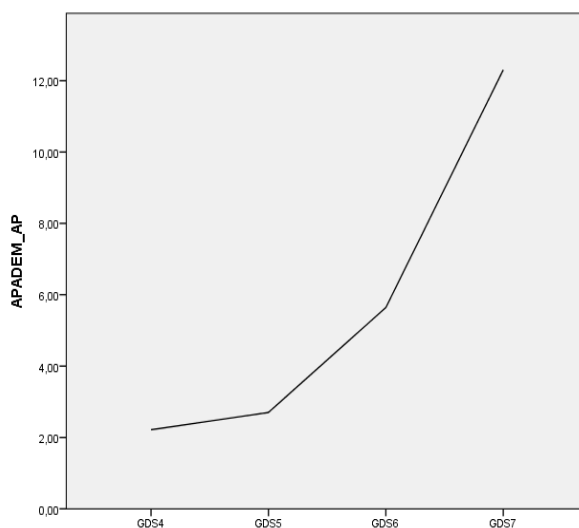
- Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable APADEM- déficit de pensamiento y conductas autogeneradas, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa (tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas).

Al comparar los valores medios obtenidos durante el periodo de seguimiento en la subescala APADEM-NH Déficit de pensamiento y conductas autogeneradas de los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS 4- GDS 7), observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas salvo entre los estadios GDS 6 y GDS 7 ( $p < 0.001$ ) y entre GDS 5 y GDS 7 ( $p < 0.001$ ).

### **Dominio aplanamiento emocional- afectivo (APADEM-NH)**

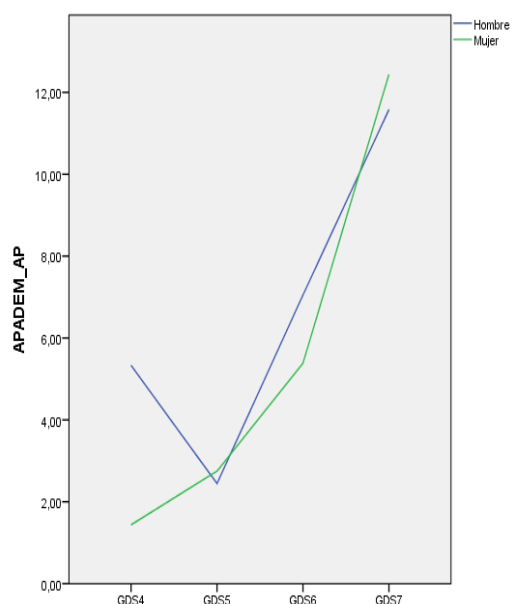
En nuestra muestra, observamos unos valores medios de este dominio que oscilan entre 1,44 y 12,44. Los valores del dominio aplanamiento emocional-afectivo aumentan conforme lo hace la gravedad de la demencia, produciéndose el aumento más significativo entre los estadios GDS 6 y GDS 7.

Gráfico 62. Evolución de los valores del dominio de aplanamiento emocional- afectivo del APADEM-NH durante el periodo de seguimiento.



El gráfico muestra como los hombres presentan un aplanamiento emocional mayor que las mujeres entre los estadios GDS 4 y 6, siendo mayor éste en las mujeres en el último estadio de la demencia (GDS7). Sin embargo, esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa.

Gráfico 63. Evolución de la puntuación media del dominio aplanamiento emocional- afectivo del APADEM-NH en hombres y mujeres durante el periodo de seguimiento.



La puntuación media del APADEM-NH subescala aplanamiento emocional-afectivo obtenida por los pacientes de nuestra muestra durante el seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH subescala aplanamiento emocional- afectivo de 5,33 (DT 43,21) en hombres y de 1,44 (DT 1,28) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH subescala aplanamiento emocional-afectivo de 2,44 (DT 1,45) en hombres y de 2,75 (DT 2,32) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH subescala aplanamiento emocional-afectivo de 7,05 (DT 3,91) en hombres y de 5,38 (DT 4,19) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media en el APADEM-NH subescala aplanamiento emocional-afectivo de 11,58 (DT 3,88) en hombres y 12,44 (DT 5,07) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

**Tabla 28. Significación del dominio aplanamiento emocional-afectivo del APADEM-NH.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
APADEM_AP.5 - APADEM_AP.4	11	0,74	2,37	,324
APADEM_AP.6 - APADEM_AP.4	6	0,96	2,22	,339
APADEM_AP.6 - APADEM_AP.5	38	0,99	3,29	,073
APADEM_AP.7 - APADEM_AP.5	14	4,30	4,38	,003
APADEM_AP.7 - APADEM_AP.6	76	3,81	4,90	,000

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable APADEM-NH Aplanamiento Emocional-Afectivo, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

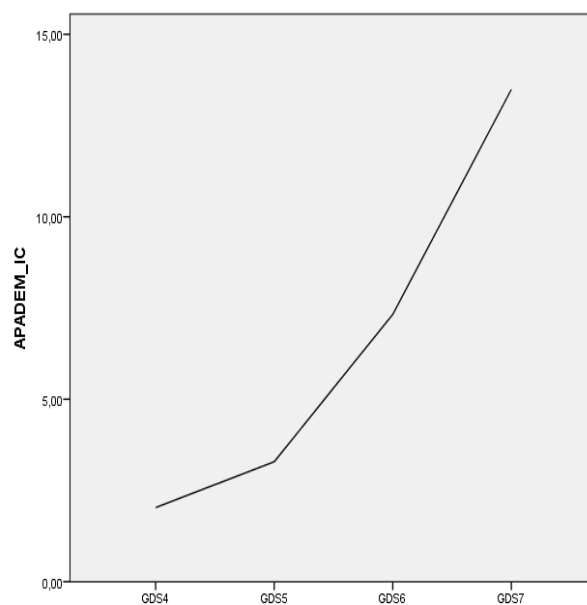
Al comparar los valores medios obtenidos, durante el periodo de seguimiento, en la subescala APADEM-NH aplanamiento emocional- afectivo de los pacientes de nuestra muestra, en los estadios estudiados (GDS 4- GDS 7), observamos que no hay diferencias

estadísticamente significativas; salvo entre GDS 6 y GDS 7( $p<0.001$ ) y entre GDS 5 y GDS 7 ( $p<0,003$ ).

### **Dominio inercia cognitiva (APADEM-NH)**

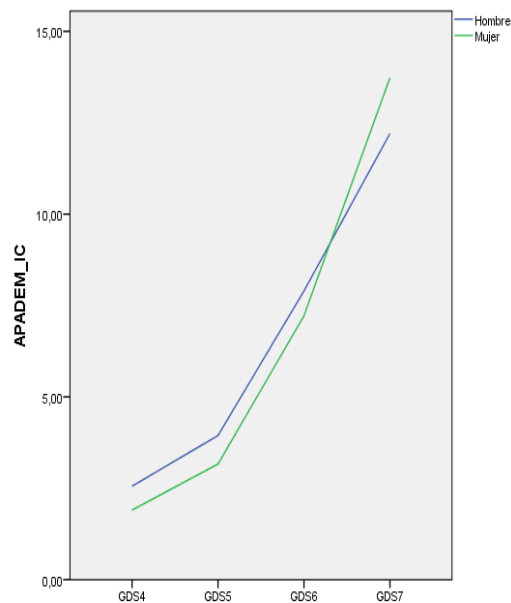
En nuestra muestra observamos que los pacientes obtienen unos valores medios durante el seguimiento para la subescala de inercia cognitiva de la APADEM-NH que oscilan entre 1,90 y 13,73.

**Gráfico 64. Evolución de los valores del dominio inercia cognitiva del APADEM-NH durante el periodo de seguimiento.**



Observamos que durante el periodo de seguimiento, los hombres obtienen valores más elevados en esta subescala entre los estadios GDS 4 y 6, puntuando más las mujeres en el estadio GDS 7; donde existe diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,050$ ) entre ambos grupos.

Gráfico 65. Evolución de la puntuación media del dominio inercia cognitiva del APADEM-NH en hombres y mujeres durante el periodo de seguimiento.



La puntuación media del APADEM subescala inercia cognitiva obtenida por los pacientes de nuestra muestra durante el seguimiento fue la siguiente:

- Los pacientes con GDS 4 obtuvieron una puntuación media de 2,56 (DT 1,90) en hombres y de 1,90 (DT 2,43) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 5 obtuvieron una puntuación media de 3,94 (DT 5,06) en hombres y de 3,16 (DT 2,65) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.
- Los pacientes con GDS 6 obtuvieron una puntuación media en el APADEM subescala inercia cognitiva de 7,90 (DT 4,20) en hombres y de 7,22 (DT 4,60) en mujeres. No apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Los pacientes con GDS 7 obtuvieron una puntuación media de 12,20 (DT 3,11) en hombres y de 13,73 (DT 3,76) en mujeres. Apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ( $p < 0,050$ ).



**Tabla 29. Significación del dominio inercia cognitiva del APADEM-NH.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor
APADEM_IC.5 - APADEM_IC.4	11	0,57	2,53	,474
APADEM_IC.6 - APADEM_IC.4	6	1,44	5,61	,556
APADEM_IC.6 - APADEM_IC.5	38	1,13	2,84	,019
APADEM_IC.7 - APADEM_IC.5	14	4,96	3,95	,000
APADEM_IC.7 - APADEM_IC.6	76	3,28	4,05	,000

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable APADEM-NH inercia cognitiva, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos en la subescala APADEM-NH inercia cognitiva por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS 4- GDS 7), observamos que existen diferencias significativas entre los grupos a partir de GDS 5 (entre GDS 5 y GDS 6 [ $p=0,019$ ]; entre GDS 6 y GDS 7 [ $0<0,001$ ]; y entre GDS 5 y GDS 7 [ $p<0,001$ ]).

### INVENTARIO DE APATÍA

Las puntuaciones medias obtenidas por los pacientes de nuestra muestra que acudían al Centro de Día (sobre los que se aplicó este test) en cada estadio GDS estudiado durante el periodo de seguimiento, fueron las siguientes: 1) En GDS 4 la puntuación fue de 9,94 (DT 6,05); 2) En GDS 5 de 10,16 (DT 7,69); 3) En GDS 6 de 16,25 (DT 9,18); y 4) En GDS 7 de 23,89 (DT 8,29).

Gráfico 66. Evolución de los valores medios del Inventario de Apatía durante el periodo de seguimiento.

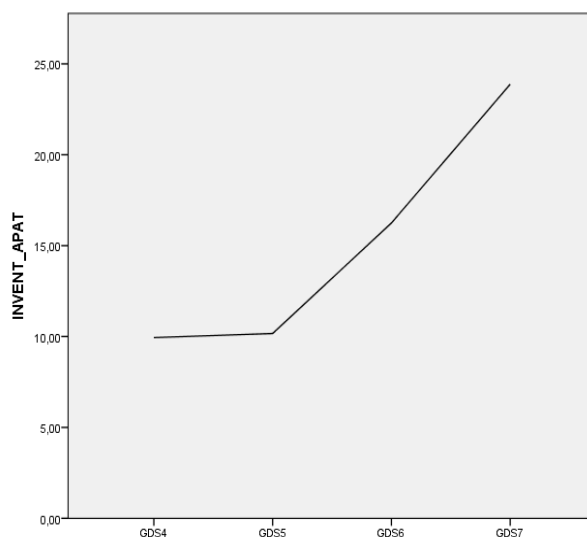


Tabla 30. Significación del Inventario de Apatía.

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
INVENT_APAT.5 - INVENT_APAT.4	19	-0,34	6,11	,813
INVENT_APAT.6 - INVENT_APAT.4	6	-1,00	7,35	,752
INVENT_APAT.6 - INVENT_APAT.5	54	1,94	9,02	,120
INVENT_APAT.7 - INVENT_APAT.5	19	11,56	9,97	<0,001
INVENT_APAT.7 - INVENT_APAT.6	74	3,60	13,02	,020

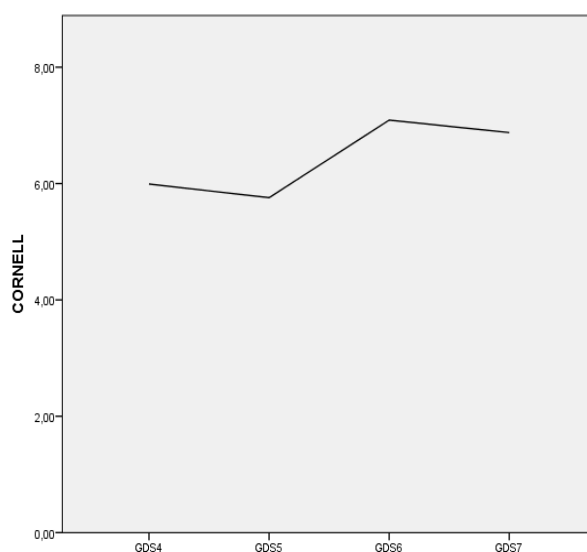
\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en el Inventario de Apatía, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los valores medios obtenidos en el Inventario de Apatía por los pacientes de nuestra muestra, en cada GDS estudiado (GDS 4- GDS 7) durante el periodo de seguimiento, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre GDS 5 y GDS 7 ( $p < 0,001$ ) y entre GDS 6 y GDS 7 ( $p = 0,020$ ). Entre GDS 5 y GDS 6 no se aprecian diferencias estadísticamente significativas pero sí gráficamente.

## Escala de depresión de Cornell

Las puntuaciones medias obtenidas por nuestra muestra según GDS fueron las siguientes: 1) En GDS 4 la puntuación media obtenida fue de 5,99 (DT 4,47); 2) En GDS 5 5,76 (DT 4,05); 3) En GDS 6 la puntuación media obtenida en la escala de depresión de Cornell fue de 7,09 (DT 4,19) y 4) En GDS 7 de 6,88 (DT 3,63).

**Gráfico 67. Evolución de los valores medios de la escala de depresión de Cornell en pacientes con demencia moderada- grave durante el periodo de seguimiento.**



Atendiendo a la gráfica observamos que no hay prácticamente cambios en el valor de la escala de Cornell entre los estadios GDS 4 y GDS 5, produciéndose un aumento en los valores de ésta entre GDS 5 y GDS 6. No produciéndose cambios significativos entre GDS 6 y GDS 7.

**Tabla 31. Significación de la escala de Cornell.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
CORNELL.5 - CORNELL.4	20	-0,03	4,43	,977
CORNELL.6 - CORNELL.4	10	3,70	4,62	<0,001
CORNELL.7 - CORNELL.4	2	3,63	2,30	,268
CORNELL.6 - CORNELL.5	57	1,37	4,66	<0,001
CORNELL.7 - CORNELL.5	22	2,61	5,38	<0,001

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable escala de Cornell, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre en los valores medios obtenidos en la escala de Cornell, durante el periodo de seguimiento; específicamente entre los estadios GDS 5 y GDS 6 ( $p<0,001$ ); GDS 5 y GDS 7 ( $p<0,001$ ) y GDS 4 y GDS 6 ( $p<0,001$ ).

### **Inventario de agitación de Cohen- Mansfield**

Para analizar los resultados dividimos esta escala en cuatro subescalas: agitación verbal no agresiva, agitación verbal agresiva, agitación física no agresiva, agitación física agresiva.

En nuestra muestra observamos las siguientes puntuaciones medias, según GDS, en las subescalas anteriormente mencionadas:

Subescala Cohen-Mansfield agitación verbal no agresiva (rango de puntuación 5-35):

- En GDS 4 la puntuación media obtenida por los pacientes de nuestra muestra fue de 9,50 (DT 5,27).
- En GDS 5 la puntuación media fue de 8,88 (DT 4,31).
- En GDS 6 se obtuvo una puntuación media de 8,49 (DT 4,22).
- En GDS 7 la puntuación media fue de 7,45 (DT 3,00).

Subescala Cohen-Mansfield agitación verbal agresiva (rango de puntuación 2-14):

- En GDS 4 obtenemos una puntuación media de 3,32 (DT 2,14).
- En GDS 5 la puntuación media de nuestra muestra fue de 3,39 (DT 2,10).
- En GDS 6 la puntuación media obtenida fue de 3,99 (DT 2,52).
- En GDS 7 se obtuvo una media de 3,72 (DT 2,44).

Subescala Cohen-Mansfield agitación física no agresiva (11- 84):

- En GDS 4 la puntuación media obtenida por los pacientes de nuestra muestra fue de 17,48 (DT 7,46).
- En GDS 5 la puntuación media fue de 19,26 (DT 7,19).

- En GDS 6 se obtuvo una puntuación media de 20,47 (DT 7,55).
- En GDS 7 la puntuación media fue de 20,13 (DT 7,13).

Subescala Cohen-Mansfield agitación física agresiva (rango de puntuación 10-70):

- En GDS 4 obtenemos una puntuación media de 11,18 (DT 3,01).
- En GDS 5 la puntuación media de nuestra muestra fue de 12,09 (DT 4,60).
- En GDS 6 la puntuación media obtenida fue de 13,76 (DT 5,99).
- En GDS 7 se obtuvo una media de 13,99 (DT 5,76).

Gráfico 68. Evolución de los valores medios de la variable agitación verbal no agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield en pacientes con demencia moderada- grave.

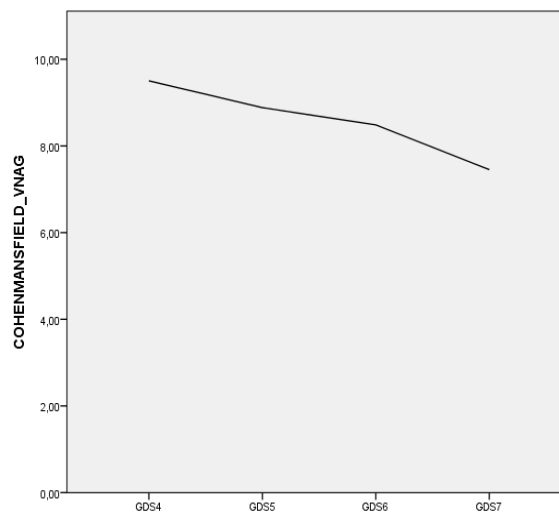


Gráfico 69. Evolución de los valores medios de la variable agitación verbal agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento.

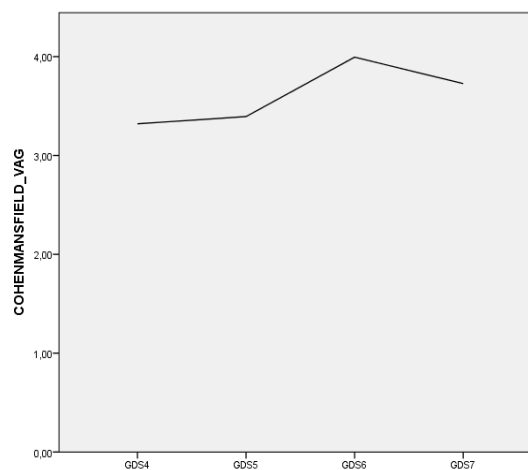


Gráfico 70. Evolución de los valores medios de la variable agitación verbal agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento.

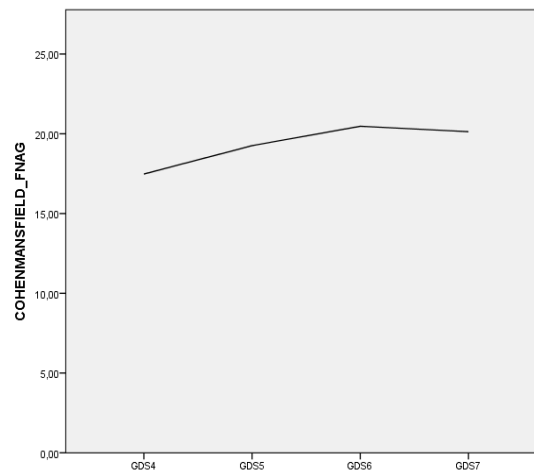
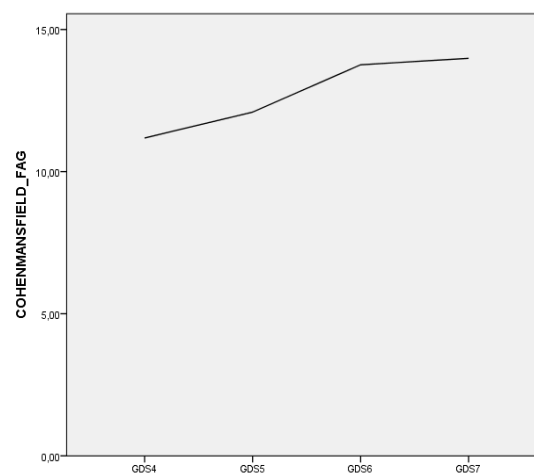


Gráfico 71. Evolución de los valores medios de la variable agitación física agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento.



Se aprecia gráficamente como la agitación verbal no agresiva tiende a disminuir ligeramente en nuestra muestra según aumenta la gravedad de la demencia, sin embargo, los otros tipos de agitación (verbal agresiva, física no agresiva y agresiva) tienden a aumentar conforme se agrava la demencia.

**Tabla 32. Significación de la subescala de agitación verbal no agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
COHENMANSFIELD_VNAG.5 - COHENMANSFIELD_VNAG.4	20	-0,85	4,04	,361
COHENMANSFIELD_VNAG.6 - COHENMANSFIELD_VNAG.4	9	0,06	6,92	,981
COHENMANSFIELD_VNAG.7 - COHENMANSFIELD_VNAG.4	2	0,88	2,65	,722
COHENMANSFIELD_VNAG.6 - COHENMANSFIELD_VNAG.5	56	0,74	4,25	,198
COHENMANSFIELD_VNAG.7 - COHENMANSFIELD_VNAG.5	22	-1,49	5,70	,235
COHENMANSFIELD_VNAG.7 - COHENMANSFIELD_VNAG.6	92	0,26	3,61	,500

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable agitación verbal no agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

**Tabla 33. Significación de la subescala de agitación verbal agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
COHENMANSFIELD_VAG.5 - COHENMANSFIELD_VAG.4	20	-0,22	1,76	,589
COHENMANSFIELD_VAG.6 - COHENMANSFIELD_VAG.4	9	1,35	2,69	,170
COHENMANSFIELD_VAG.7 - COHENMANSFIELD_VAG.4	2	4,00	1,41	,156
COHENMANSFIELD_VAG.6 - COHENMANSFIELD_VAG.5	56	1,08	2,16	<0,001
COHENMANSFIELD_VAG.7 - COHENMANSFIELD_VAG.5	22	1,41	3,97	,112
COHENMANSFIELD_VAG.7 - COHENMANSFIELD_VAG.6	92	0,22	2,64	,425

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable agitación verbal agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Tabla 34. Significación de la subescala de agitación física no agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield.

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
COHENMANSFIELD_FNAG.5 - COHENMANSFIELD_FNAG.4	19	-1,60	5,78	,244
COHENMANSFIELD_FNAG.6 - COHENMANSFIELD_FNAG.4	8	2,00	4,36	,235
COHENMANSFIELD_FNAG.7 - COHENMANSFIELD_FNAG.4	2	5,25	7,42	,500
COHENMANSFIELD_FNAG.6 - COHENMANSFIELD_FNAG.5	55	1,93	6,44	,030
COHENMANSFIELD_FNAG.7 - COHENMANSFIELD_FNAG.5	21	6,34	6,31	<0,001
COHENMANSFIELD_FNAG.7 - COHENMANSFIELD_FNAG.6	91	3,13	7,12	<0,001

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable agitación física no agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa tras realizar prueba t de Student para muestras pareadas.

Tabla 35. Significación de la subescala de agitación física agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield.

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor
COHENMANSFIELD_FAG.5 - COHENMANSFIELD_FAG.4	19	0,88	3,16	,242
COHENMANSFIELD_FAG.6 - COHENMANSFIELD_FAG.4	9	3,30	5,62	,117
COHENMANSFIELD_FAG.7 - COHENMANSFIELD_FAG.4	2	14,88	0,18	,005
COHENMANSFIELD_FAG.6 - COHENMANSFIELD_FAG.5	55	1,71	6,58	,059
COHENMANSFIELD_FAG.7 - COHENMANSFIELD_FAG.5	20	6,28	8,38	,003
COHENMANSFIELD_FAG.7 - COHENMANSFIELD_FAG.6	91	1,02	5,99	,106

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable agitación física agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa (tras realizar prueba t de Student para muestras pareadas).

Al comparar los valores medios obtenidos por los pacientes de nuestra muestra en los diferentes dominios del Inventario de Agitación de Cohen- Mansfield (IACM), en cada estadio estudiado (GDS 4- GDS 7) durante el periodo de seguimiento, observamos que:



No existen diferencias significativas en los distintos estadios de la demencia estudiados en nuestra investigación con respecto a los valores medios obtenidos en la variable agitación verbal no agresiva del IACM (Tabla 32).

En la variable agitación verbal agresiva del IACM sólo se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los estadios GDS 5 y GDS 6 ( $p < 0,001$ ) (Tabla 33).

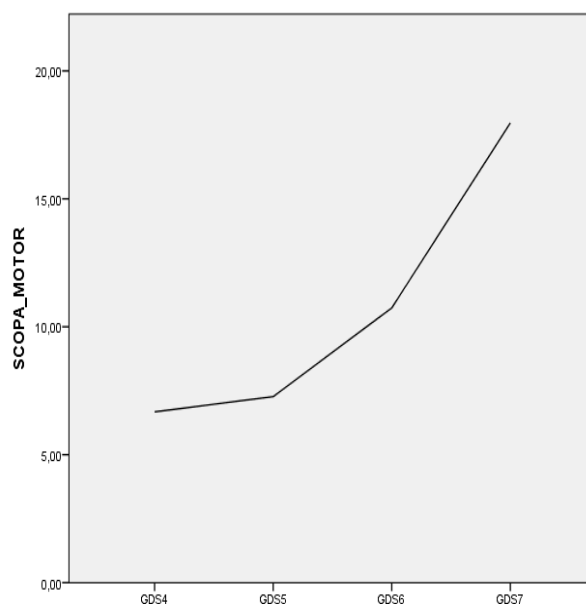
En la variable agitación física no agresiva del IACM encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios de la demencia a partir del GDS 5 (Tabla 34).

En la variable agitación física agresiva del IACM encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos: GDS 4 y GDS 7 ( $p = 0,005$ ); GDS 5 y GDS 7 ( $p = 0,003$ ) y entre GDS 5 y GDS 6 ( $p = 0,059$ ) (Tabla 35).

### **Escala SCOPA- motor**

En nuestra muestra durante el periodo de seguimiento obtuvimos los siguientes valores medios de la variable Escala SCOPA- motor en los diferentes estadios de gravedad de la demencia estudiados: 1) En GDS 4 de 6,68 (DT 5,38); 2) En GDS 5 obtuvimos una media de 7,27 (DT 4,99); 3) En GDS 6 obtuvimos unos valores medios de 10,74 (DT 4,90) y 4) en GDS 7 se obtuvieron unos valores medios de 17,96 (DT 5,10).

**Gráfico 72. Evolución de los valores medios de la escala SCOPA-motor en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento.**



Las puntuaciones medias obtenidas en nuestra muestra no son superiores a 18 en la escala SCOPA-Motor. Se aprecia que conforme se agrava la demencia, aumentan las alteraciones motoras.

**Tabla 36 Significación de la escala SCOPA- motor.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
SCOPA_MOTOR.5 - SCOPA_MOTOR.4	24	1,57	3,44	,036
SCOPA_MOTOR.6 - SCOPA_MOTOR.4	13	4,00	4,62	,009
SCOPA_MOTOR.7 - SCOPA_MOTOR.4	2	5,48	5,33	,383
SCOPA_MOTOR.6 - SCOPA_MOTOR.5	78	2,48	3,77	<0,001
SCOPA_MOTOR.7 - SCOPA_MOTOR.5	36	8,81	7,17	<0,001
SCOPA_MOTOR.7 - SCOPA_MOTOR.6	114	5,47	4,75	<0,001

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la escala SCOPA-motor, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa (tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas).

Al comparar los valores medios obtenidos por los pacientes de nuestra muestra en la escala SCOPA- motor en cada estadio estudiado (GDS 4- GDS 7) durante el periodo de seguimiento, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de esta variable en los diferentes estadios, salvo entre GDS 4 y GDS 7 (Tabla 36).

## Evolución de las mediciones de funcionalidad

### Prueba breve de evaluación de funcionalidad (FAST)

Se obtuvieron los siguientes valores medios durante el periodo de seguimiento en la escala FAST: 1) En GDS 4 se obtuvo un valor medio de 4,96 (DT 1,19); 2) En GDS 5 se obtuvo un valor medio en la escala de FAST de 6,71 (DT1,63); 3) en GDS 6 el valor medio fue de 8,64 (DT 1,20) y 4) en GDS7 el valor medio obtenido en la escala FAST fue de 11,29 (DT 1,61).

Gráfico 73. Evolución de los valores medios de la escala FAST en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento.

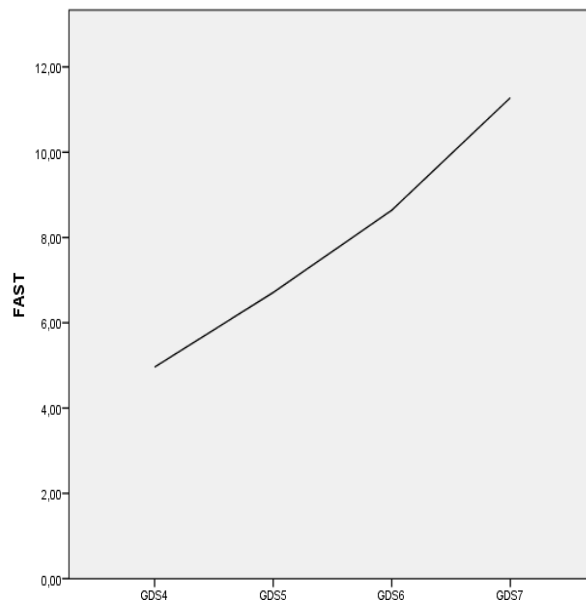


Tabla 37. Significación de la escala FAST.

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
FAST.5 - FAST.4	25	1,05	1,93	,012
FAST.6 - FAST.4	14	2,91	2,07	<0,001
FAST.7 - FAST.4	2	3,66	2,95	,330
FAST.6 - FAST.5	81	1,31	1,68	<0,001
FAST.7 - FAST.5	36	3,54	2,29	<0,001
FAST.7 - FAST.6	121	2,03	1,66	<0,001

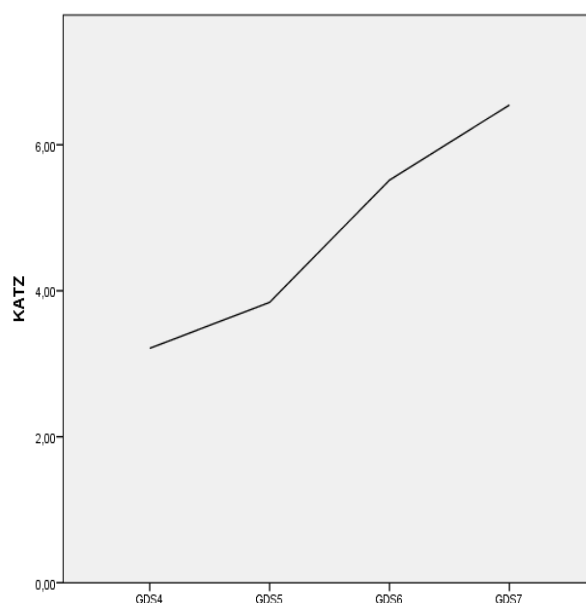
\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la escala FAST, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar los resultados medios obtenidos en cada grupo (GDS), a lo largo del periodo de estudio, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre todos los estadios salvo entre GDS 4 y GDS 7 ( $p = 0,330$ ) (Tabla 37).

### Índice de Katz

Los valores medios del índice de Katz obtenidos, en los distintos estadios de la demencia estudiados, durante el periodo de seguimiento fueron los siguientes: 1) En GDS 4 el valor medio fue 3,31 (DT 2,11); 2) en GDS 5 el valor medio del índice de Katz fue 3,84 (DT 1,99); 3) en GDS 6 el valor medio fue 5,52 (DT 1,45) y 4) en GD 7 el valor medio obtenido fue de 6,55 (DT 0,76).

**Gráfico 74. Evolución de los valores medios del índice de Katz en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento.**



Se aprecia que la puntuación del índice de KATZ es mayor al aumentar la gravedad de la demencia. Se observa un mayor aumento entre los estadios GDS 5 y GDS 6.

**Tabla 38. Significación del índice de Katz.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor
KATZ.5 - KATZ.4	24	0,58	1,59	,090
KATZ.6 - KATZ.4	14	1,68	2,55	,029
KATZ.7 - KATZ.4	3	2,48	3,44	,339
KATZ.6 - KATZ.5	77	0,85	1,48	<0,001
KATZ.7 - KATZ.5	35	1,69	2,04	<0,001
KATZ.7 - KATZ.6	119	0,63	1,02	<0,001

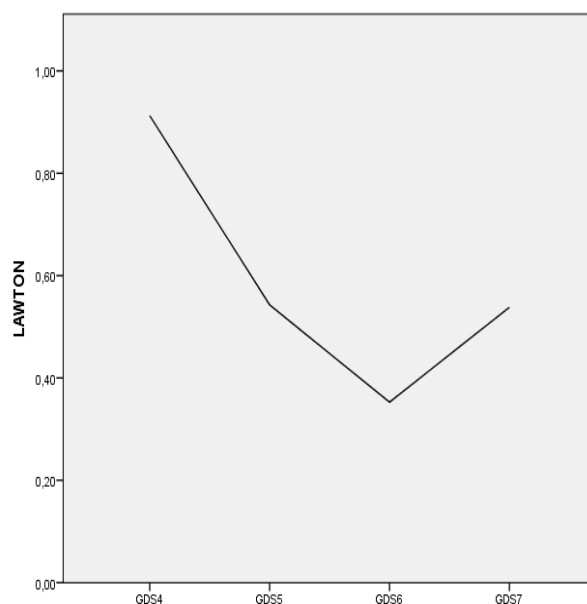
\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable índice de Katz, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa (tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas).

Observamos que existen diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) en relación a los valores medios obtenidos en el índice de Katz durante el periodo de seguimiento entre los diferentes grupos de estudio (GDS), salvo entre GDS 4 y GDS 5 ( $p = 0,090$ ) y entre GDS 4 y GDS 7 ( $p = 0,339$ ). Aunque entre estos grupos si se observan diferencias gráficamente (Gráfico 74).

### Índice de Lawton y Brody

Con este índice se midieron las capacidades instrumentales de los pacientes de nuestra muestra en cada uno de los estadios de la demencia estudiados (GDS4- GDS7) durante el periodo de seguimiento. Obteniéndose los siguientes resultados medios: 1) En GDS 4 el valor medio del índice fue de 0,91 (DT 1,24); 2) En GDS 5 el valor medio fue de 0,54 (DT 0,95); 3) En GDS 6 el valor medio del índice fue de 0,33 (DT 0,64) y 4) en GDS7 el valor medio del índice fue de 0,59 (DT 0,92).

**Gráfico 75. Evolución de los valores medios del índice de Lawton y Brody en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento.**



Observamos que las puntuaciones medias obtenidas en el índice de Lawton y Brody por los pacientes de la muestra, durante el periodo de seguimiento van disminuyendo conforme aumenta la gravedad de la demencia hasta GDS 6.

**Tabla 39. Significación del índice de Lawton y Brody.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
LAWTON.5 - LAWTON.4	14	-0,30	1,25	,380
LAWTON.6 - LAWTON.4	5	-1,25	1,25	,089
LAWTON.6 - LAWTON.5	54	-0,07	0,95	,569
LAWTON.7 - LAWTON.5	10	-0,51	1,27	,233
LAWTON.7 - LAWTON.6	67	-0,02	0,81	,831

\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable índice de Lawton, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa (tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas).

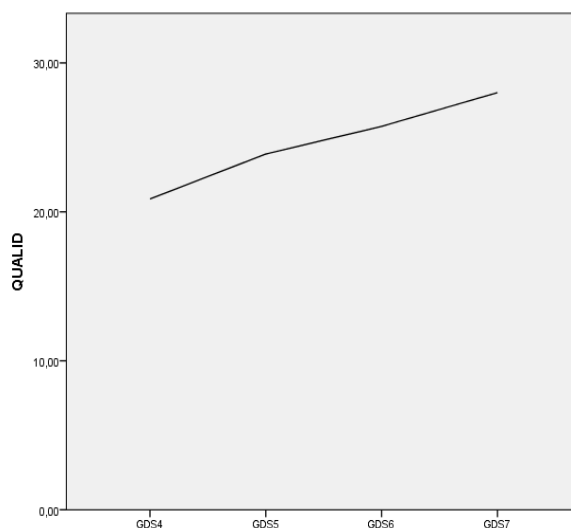
A pesar de las diferencias observadas en el Gráfico 75, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Tabla 39).

## Evolución de las mediciones de calidad de vida

### Escala QUALID

Los valores medios de la escala QUALID en nuestra muestra en los distintos estadios de la demencia estudiados durante el periodo de seguimiento, fueron los siguientes: 1) En GDS 4 se obtuvo un valor medio de 20,87 (DT 7,42); 2) en GDS 5 el valor medio fue de 23,88 (DT 7,69); 3) en GDS 6 el valor medio fue de 25,74 (DT 7,22) y 4) en GDS 7 el valor medio fue de 28,00 (DT 7,19).

**Gráfico 76. Evolución de los valores medios de la escala QUALID en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento.**



Gráficamente observamos como los pacientes obtienen puntuaciones más elevadas en la escala QUALID conforme avanza el estadio de la demencia en el que se encuentran, lo que indica un deterioro de la calidad de vida (CV). Este empeoramiento se produce de una manera paulatina (Gráfico 76).

**Tabla 40. Significación de la escala QUALID.**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
QUALID.5 - QUALID.4	9	1,47	6,07	,488
QUALID.6 - QUALID.4	6	7,28	9,01	,105
QUALID.7 - QUALID.4	2	9,55	7,14	,310
QUALID.6 - QUALID.5	43	0,30	7,56	,793
QUALID.7 - QUALID.5	17	4,35	8,15	,043
QUALID.7 - QUALID.6	75	1,26	5,93	,070

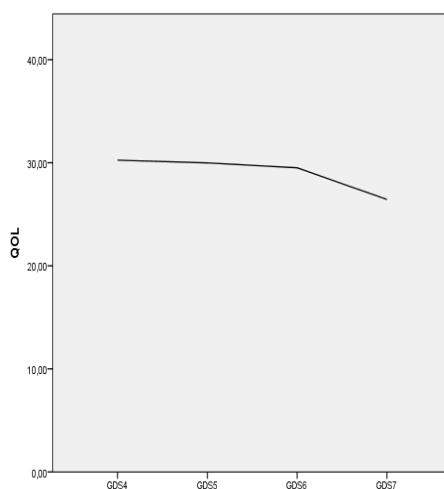
\*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la escala QUALID, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas.

Al comparar las puntuaciones medias obtenidas en la escala QUALID durante el periodo de estudio, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios salvo entre GDS 5 y GDS 7 ( $p=0,043$ ) (Tabla 40).

### Escala QOL-AD

Los valores medios de la escala QOL-AD en nuestra muestra en los distintos estadios de la demencia estudiados durante el periodo de seguimiento, fueron los siguientes: 1) En GDS 4 de 30, 25 (DT 4,80); 2) En GDS 5 el valor medio fue de 29,99 (DT 4,96); 3) En GDS 6 el valor medio obtenido fue 29,51 (DT 5,40) y en 4) En GDS 7 el valor medio obtenido fue 26,44 (DT 6,32).

**Gráfico 77. Evolución de los valores medios de la escala QOL- AD en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento.**





Observamos una disminución lenta pero progresiva del valor medio basal de la escala QOL-AD conforme aumenta la gravedad de la demencia, siendo éste más marcado de GDS 6 a GDS 7.

**Tabla 41. Significación de la escala QOL- AD**

Grupos de comparación	n	Media	Desviación típica	p- valor*
QOL_C.5 - QOL_C.4	7	0,93	3,38	,494
QOL_C.6 - QOL_C.4	2	4,58	1,30	,126
QOL_C.6 - QOL_C.5	29	-0,16	4,52	,848
QOL_C.7 - QOL_C.5	5	-1,20	7,63	,743
QOL_C.7 - QOL_C.6	29	-0,48	6,26	,681

- \*Muestra el número de pacientes que pasa de un estadio GDS a otro y si la diferencia en la puntuación media obtenida en la variable escala QOL- AD, de cada uno de los dos estadios GDS que se están comparando es estadísticamente significativa (tras realizar la prueba t de Student para muestras pareadas).

Al comparar las puntuaciones medias obtenidas por los diferentes grupos (GDS) en la escala QOL-AD durante el periodo de estudio, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos (Tabla 41).

### **Velocidad de incremento del estadio de la demencia (GDS)**

En el conjunto de nuestra muestra, el tiempo medio que transcurre desde el inicio del seguimiento de cada paciente hasta la última evaluación de éste es de 31,44 meses (DT 27,30); siendo la puntuación media obtenida en el GDS de esa última evaluación de 6,18 (DT 0,94).

Atendiendo al sexo, la media de tiempo que transcurre desde el inicio del seguimiento hasta que se realiza la última evaluación en el grupo de las mujeres es de 34,08 meses (DT 27,84) y en el grupo de los hombres es de 22,50 meses (DT 23,34). La puntuación media que se obtiene en el GDS de la última evaluación que se realiza a cada paciente es en el grupo de las mujeres de 6,27 (DT 0,85) y en el grupo de los hombres de 5,88 (DT 1,13). Existen diferencias estadísticamente significativas tras aplicar el test ANOVA F, entre hombres y mujeres tanto en la media de meses que transcurren desde el

inicio del seguimiento hasta la última evaluación ( $p=0,001$ ) como en el valor medio del GDS alcanzado en la última evaluación ( $p=0,002$ ).

El tiempo medio que transcurre en nuestra muestra (pacientes con demencia moderada- grave) hasta que cada paciente alcanza su máxima puntuación en el GDS es de 10,74 meses (DT 17,7); siendo la puntuación media máxima alcanzada en el GDS de 6,30 (DT 0,88).

Si nos fijamos en el género de los pacientes, obtenemos que en las mujeres con demencia moderada-grave el tiempo medio que transcurre hasta alcanzar la máxima puntuación en el GDS es de 11,70 meses (DT 18,36); y en el grupo de los hombres el tiempo medio que transcurre hasta alcanzar la máxima puntuación en el GDS es de 6,96 meses (DT 14,58). La puntuación media del GDS máximo alcanzado en el grupo de las mujeres es de 6,39 (DT 0,79) y la puntuación media del GDS máximo alcanzado en el grupo de los hombres es de 5,99 (DT 1,09). Existen diferencias estadísticamente significativas, al realizar el test ANOVA F, entre hombres y mujeres tanto en la media de meses que transcurren desde el inicio del seguimiento hasta alcanzar la máxima puntuación en el GDS ( $p=0,040$ ) como en el valor medio máximo de GDS ( $p=0,001$ ).

De los 317 pacientes de nuestro estudio, 148 pacientes incrementan un punto la gravedad de su demencia, en relación al estadio GDS basal, durante el periodo de estudio. El tiempo medio que transcurre, en meses, hasta que se incrementa un GDS (es decir, hasta que se incrementa la gravedad de la demencia un estadio) es de 17,94 meses (DT 15,48).

Por género, observamos que el tiempo medio que transcurre, en meses, en el grupo de las mujeres ( $n=123$ ) hasta que se incrementa un GDS es de 18,60 meses (DT 16,02) y en el grupo de los hombres ( $n=25$ ) es de 14,64 (DT 12,48). No existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,247$ ), entre hombres y mujeres, en el tiempo medio que transcurre hasta que el GDS se incrementa un punto.

De los 317 pacientes de nuestro estudio, 30 pacientes incrementan dos puntos la gravedad de su demencia en relación al estadio GDS basal durante el periodo de estudio. El tiempo medio que transcurre, en meses, en el total de la nuestra muestra hasta que el GDS se incrementa en dos puntos es de 38,22 meses (DT 15,48).

Atendiendo al sexo, observamos que el tiempo medio que transcurre, en meses, en el grupo de las mujeres ( $n=23$ ) hasta que el GDS se incrementa dos puntos es de 40,68

meses (DT 21,84) y en el grupo de los hombres (n=7) es de 30,00 meses (DT 26,82). No existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,291$ ) entre hombres y mujeres, respecto al tiempo medio que transcurre hasta que el GDS se incrementa dos puntos.

Tres pacientes de los 317 que componen la muestra, incrementan tres puntos la gravedad de su demencia con respecto al estadio GDS basal durante el seguimiento. El tiempo medio que transcurre, en meses, en el total de la nuestra muestra (n=3) hasta que el GDS se incrementa tres puntos es de 37,98 meses (DT 22,74).

Atendiendo al sexo, observamos que el tiempo medio que transcurre, en meses, en el grupo de las mujeres (n=2) hasta que la demencia se incrementa tres estadios GDS es de 51,00 meses (DT 4,26) y en el grupo de los hombres (n=1) es de 12,00 meses (DT 0,00). No existe diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,084$ ), entre hombres y mujeres, en el tiempo medio que transcurre hasta que el GDS se incrementa tres puntos, si bien, la “n” es pequeña lo que dificulta poder encontrar significación (Tabla 42).

**Tabla 42. Significación del incremento de GDS en relación al sexo.**

Variable a estudio	Todos	Mujeres	Hombres	p-valor*
Tiempo medio hasta la última evaluación	31,44(DT 27,30)	34,08(DT 27,84)	22,50(DT 23,34)	,001
GDS última evaluación	6,18(DT 0,94)	6,27(DT 0,85)	5,88(DT 1,13)	,002
Tiempo medio hasta alcanzar el máximo GDS	10,74(DT 17,7)	11,70(DT 18,36)	6,96(DT 14,58)	,040
GDS máximo	6,30(DT 0,88)	6,39(DT 0,79)	5,99(DT 1,09)	,001
Tiempo hasta que se incrementa un GDS	17,94(DT 15,48)	18,60(DT 16,02)	14,64(DT 12,48)	,247
Tiempo hasta que se incrementa dos GDS	38,22(DT 15,48)	40,68(DT 21,84)	30,00(DT 26,82)	,291
Tiempo hasta que se incrementa tres GDS	37,98(DT 22,74)	51,00(DT 4,26)	12,00(DT 0,00)	,084

\* p- valor obtenido tras realizar el test ANOVA F.

## ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

A continuación, se comentan los resultados más significativos del estudio de correlaciones realizado con los valores basales de las variables más importantes para nuestro trabajo.

### Escala de deterioro global (GDS)

En nuestro estudio se observa correlación negativa entre la variable GDS, que mide la gravedad de la demencia, y las siguientes variables: SMMSE y el ítem de ideas delirantes del NPI; siendo la fuerza de estas correlaciones alta (coeficiente de correlación [CC]= -0,84) y moderada (CC= -0,23) respectivamente.

Existe correlación positiva entre GDS y las siguientes variables: APADEM-NH total (CC=0,73), déficit de pensamiento (APADEM) (CC=0,70), aplanamiento afectivo (APADEM) (CC=0,66), inercia cognitiva (APADEM) (CC=0,71), Inventario de Apatía (CC=0,53), FAST (CC=0,78), escala SCOPA- Motor (CC=0,67), índice de Katz (CC=0,60), atrofia global (CC=0,46).

### Inventario neuropsiquiátrico (NPI)

#### Ítem NPI ideas delirantes:

Este ítem del NPI correlaciona de manera positiva con: SMMSE (coeficiente de correlación (CC)= 0,26), ítem de alucinaciones del NPI (CC=0,27), ítem de irritabilidad del NPI (CC=0,24), ítem de agitación del NPI (CC= 0,26), NPI total (CC=0,31), escala de Cornell (CC=0,23) y subescala verbal no agresiva del IACM (CC=0,27).

Correlaciona de forma negativa con: GDS (CC=0,24), APADEM-NH total (CC=-0,29) y los tres dominios del APADEM (déficit de pensamiento y conductas autogeneradas [CC=-0,29], aplanamiento afectivo [CC=-0,26] e Inercia Cognitiva [CC=-0,26]), con la escala SCOPA- motor (CC=-0,28), FAST (-0,26) y el índice Katz (CC=- 0,24).

Las correlaciones mencionadas tienen una fuerza de asociación moderada.

### Ítem NPI alucinaciones

En nuestro estudio observamos que este ítem correlaciona de manera positiva, aunque débilmente, con la escala de depresión de Cornell ( $CC=0,20$ ), ítem ideas delirantes del NPI ( $CC=0,22$ ) y con la variable NPI total ( $CC=0,21$ ).

### Ítem NPI agitación y agresividad

El ítem de agitación correlaciona de forma positiva con una fuerza de asociación moderadamente alta con el NPI total ( $CC=0,64$ ), ítem irritabilidad del NPI ( $CC=0,54$ ) y escala de depresión de Cornell ( $CC=0,47$ ). También, correlaciona de forma positiva pero con una intensidad moderada con: el ítem ansiedad del NPI ( $CC=0,36$ ), el ítem desinhibición del NPI ( $CC=0,35$ ), el ítem de alteraciones del sueño del NPI ( $CC=0,27$ ), el ítem ideas delirantes del NPI ( $CC=0,26$ ) y el ítem alteraciones del apetito del NPI ( $CC=0,25$ ).

### Ítem NPI depresión

Este ítem correlaciona de forma positiva y con una fuerza de correlación moderadamente alta con la variable escala de depresión de Cornell ( $CC=0,45$ ); y correlaciona de manera moderada con: el NPI total ( $CC=0,39$ ), el ítem NPI ansiedad ( $CC=0,32$ ), el ítem NPI irritabilidad ( $CC=0,26$ ), las subescalas de agitación verbal agresiva ( $CC=0,24$ ) y no agresiva ( $CC=0,23$ ) del IACM.

### Ítem NPI ansiedad

Este SPCD (ansiedad) correlaciona de manera positiva en nuestro estudio (pacientes con demencia moderada- grave) con una fuerza de asociación moderadamente alta con: el NPI total ( $CC=0,57$ ), el ítem NPI depresión ( $CC=0,32$ ), con la escala de depresión de Cornell ( $CC=0,47$ ). Correlaciona de manera moderada con otras variables que miden SPCD como son: el ítem NPI irritabilidad ( $CC=0,41$ ), el ítem NPI agitación ( $CC=0,36$ ), el ítem NPI alteraciones del sueño ( $CC=0,28$ ), el ítem NPI conducta motriz anómala ( $CC=0,24$ ), el ítem NPI ideas delirantes ( $CC=0,21$ ), las subescalas de agitación verbal no agresiva ( $CC=0,34$ ), verbal agresiva ( $CC=0,33$ ), física no agresiva ( $CC=0,27$ ) y física agresiva ( $CC=0,33$ ) del IACM.

### Ítem NPI apatía

La presencia de apatía (medida con el ítem apatía del NPI) correlaciona de manera positiva y con una fuerza de asociación alta con el Inventario Apatía ( $CC=0,85$ ) y APADEM-NH total ( $CC=0,85$ ) y con todos dominios de éste; déficit de pensamiento y conductas autogeneradas ( $CC=0,82$ ), variable aplanamiento afectivo-emocional ( $CC=0,77$ ) e inercia cognitiva ( $CC=0,86$ ).

Existe también correlación de manera positiva con: el GDS ( $CC=0,56$ ), el CDR ( $CC=0,45$ ), el NPI total ( $CC=0,24$ ), FAST ( $CC=0,58$ ), el índice KATZ ( $CC=0,52$ ), la escala QOL-AD ( $CC=0,29$ ), la existencia de atrofia global RMN ( $CC=0,29$ ) y atrofia hipocampo ( $CC=0,28$ ).

Existe correlación negativa entre el ítem NPI apatía y el SMMSE ( $CC=-0,60$ ), el MEC ( $CC=-0,55$ ), la escala QUALID ( $CC=-0,32$ ) y el ítem desinhibición del NPI ( $CC=-0,21$ ).

### Ítem NPI euforia

No correlaciona en nuestro estudio con ningún otro SPCD.

### Ítem NPI desinhibición

Este ítem correlaciona de manera positiva con: el ítem NPI agitación ( $CC=0,35$ ), el ítem NPI irritabilidad ( $CC=0,24$ ), el ítem NPI total ( $CC=0,29$ ), la subescalas de agitación verbal no agresiva ( $CC=0,27$ ), agitación verbal agresiva ( $CC=0,41$ ), agitación física no agresiva ( $CC=0,37$ ), agitación física agresiva ( $CC=0,31$ ) del IACM.

Correlaciona de manera negativa con el APADEM-NH total ( $CC=-0,25$ ) y los tres dominios del APDEM-NH: déficit de pensamiento y conductas autogeneradas ( $CC=-0,25$ ), aplanamiento emocional-afectivo ( $CC=-0,20$ ) e inercia cognitiva ( $CC=-0,28$ ) del APADEM.

### Ítem NPI irritabilidad

La irritabilidad (medida con el ítem NPI irritabilidad) correlaciona de forma positiva con otros SPCD medidos a través de los siguientes ítems: ítem NPI agitación ( $CC=0,54$ ), ítem NPI ansiedad ( $CC=0,41$ ), ítem NPI alteración del sueño ( $CC=0,33$ ), ítem NPI depresión ( $CC=0,26$ ), ítem NPI total ( $CC=0,59$ ), subescalas de agitación verbal no agresiva

(CC=0,33), agitación verbal agresiva (CC=0,54), agitación física no agresiva (CC=0,35), agitación física agresiva (CC=0,45) del IACM. Se aprecia correlación positiva moderada entre el ítem NPI irritabilidad y la escala de depresión de Cornell (CC=0,42).

Correlaciona de forma negativa con el APADEM-NH (CC=-0,29) y sus tres dominios: déficit de pensamiento y conductas autogeneradas (CC=-0,30), aplanamiento emocional- afectivo (CC=-0,28) e inercia cognitiva (CC=-0,24).

### **Ítem NPI conducta motriz anómala**

En nuestro estudio observamos que este ítem se correlaciona de manera positiva con otros SPCD. Así observamos correlación con el ítem NPI total (CC=0,46) destacando la correlación con el ítem NPI agitación (CC=0,24), la subescalas de agitación verbal no agresiva (CC=0,21), de agitación física no agresiva (CC=0,27), de agitación física agresiva (CC=0,47) del inventario de agitación de Cohen- Mansfield (IACM), con la escala de depresión de Cornell (CC=0,29) y el ítem ansiedad del NPI (CC=0,24).

### **Ítem NPI alteraciones del sueño**

No existen correlaciones entre esta variable y otras en nuestro estudio.

### **Ítem NPI alteraciones del apetito**

Este ítem correlaciona con el ítem NPI total (CC=0,44) y con las subescalas de agitación verbal agresiva (CC=0,23), física no agresiva (CC=0,29) y física agresiva (CC=0,24) del inventario de agitación de Cohen- Mansfield.

### **Ítem NPI total**

Existe correlación moderadamente alta con: la escala de depresión de Cornell (CC=0,74), el ítem de agitación del NPI (CC=0,64), el ítem irritabilidad del NPI (CC=0,59), el ítem ansiedad del NPI (CC=0,57), la subescala de agitación verbal agresiva (CC=0,53), física no agresiva (CC=0,54), física agresiva (CC=0,53) del inventario de agitación de Cohen Mansfield.

Apreciamos una correlación moderada con: el ítem NPI conducta motriz anómala (CC=0,49), el ítem NPI alteración del apetito (CC=0,44), el ítem NPI alteración del sueño (CC=0,41), la subescala de agitación verbal no agresiva del inventario de agitación de Cohen- Mansfield (CC=0,41), el ítem NPI depresión (CC=0,39), la escala QUALID

(CC=0,35), el ítem NPI ideas delirantes (CC=0,31), el ítem NPI desinhibición (CC=0,29), el ítem NPI alucinaciones (CC=0,29) y el ítem NPI apatía (CC= 0,24).

## **APADEM-NH**

Se encuentran unas correlaciones similares, en nuestro estudio, entre el ítem APADEM-NH total y las subescalas que miden los tres dominios de la apatía (déficit de pensamiento y conductas autogeneradas, aplanamiento emocional- afectivo e inercia cognitiva) con el resto de variables.

El único dominio que muestra una correlación ligeramente diferente al resto es el apalancamiento afectivo- emocional que no correlaciona con el ítem NPI desinhibición y la escala QOL-AD. Sin embargo, éstas si presentan correlación negativa con el APADEM-NH total, déficit de pensamiento y conductas autogeneradas y la inercia cognitiva del APADEM-NH.

Detallamos correlaciones encontradas con la variable APADEM- NH total:

- Esta variable se correlaciona de manera positiva: GDS (CC=0,73) y CDR (CC=0,56), el inventario de apatía (CC=0,91), el ítem apatía del NPI (CC=0,85), FAST (CC=0,77), la escala SCOPA- Motor (CC=0,74), el índice de KATZ (CC=0,70), con la presencia de atrofia cerebral global (CC=0,48) y atrofia hipocampo (CC=0,41) en RMN.

- Existe correlación negativa con: SMMSE (CC=-0,77), MEC (CC=- 0,71), QOL-AD (CC=-0,43) ítem NPI ideas delirantes (CC=- 0,29), ítem NPI irritabilidad del NPI (CC=-0,29), ítem NPI desinhibición (CC=0,25), ítem NPI alteraciones del sueño (CC=- 0,24) e ítem NPI agitación (CC=-0,22).

## **Otras correlaciones destacadas**

Se observa una fuerte correlación positiva entre escalas que miden el mismo síntoma neuropsiquiátrico. De esta manera, se encuentra una fuerte correlación positiva entre:

- El Mini- examen cognoscitivo del estado mental grave y el Mini-examen cognoscitivo.
- El ítem NPI apatía, APADEM-NH y el Inventario de apatía.



- El ítem NPI agitación y el inventario de agitación de Cohen- Mansfield.
- El ítem NPI depresión y la escala de depresión de Cornell.
- El QUIALID y QOL-AD.
- El Índice de Katz y el FAST.

Existe correlación negativa entre SMMSE y la presencia de atrofia en hipocampo ( $CC=-0,48$ ), atrofia global ( $CC=-0,49$ ) y microhemorragias en sustancia blanca profunda ( $CC=-0,20$ ). Existe también correlación entre estas variables y el MEC.

Existe correlación moderadamente alta entre atrofia global y atrofia en hipocampo ( $CC=0,67$ ). Además, tanto la presencia de atrofia cerebral global como la atrofia en el hipocampo se correlacionan con los mismos SPCD, siendo la magnitud de esta asociación similar. Existe asociación entre las mismas y la presencia de apatía, la presencia de alteraciones en el movimiento, la existencia de un mayor deterioro cognitivo y una mayor gravedad de la demencia.

La presencia de agitación verbal no agresiva se relaciona con la existencia de otros SPCD destacando los siguientes: ideas delirantes, agresividad, depresión, ansiedad, desinhibición e irritabilidad.

No se aprecia correlación entre síntomas neuropsiquiátricos (distintos de la apatía) y la pérdida en la independencia en la realización de actividades básicas de la vida diaria (variable Índice de Katz) en pacientes con demencia moderada-grave. Si existiendo relación entre la apatía y la pérdida de funcionalidad en las ABVC.

La pérdida de calidad de vida (CV), medida con la variable QOL-AD, correlaciona con variables que miden depresión (escala Cornell), apatía (APADEM-NH, ítem NPI apatía e Inventario de Apatía), alteraciones del movimiento (escala SCOPA- Motor), con el deterioro cognitivo (SMMSE y MEC) y la gravedad de la demencia (GDS y CDR).

La calidad de vida (QUALID y QOL-AD) se correlaciona de manera positiva con la presencia de SPCD (ítem NPI total, APADEM-NH, Inventario de Apatía, Escala de Cornell, escala SCOPA- Motor).

## ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

### Estudio univariante

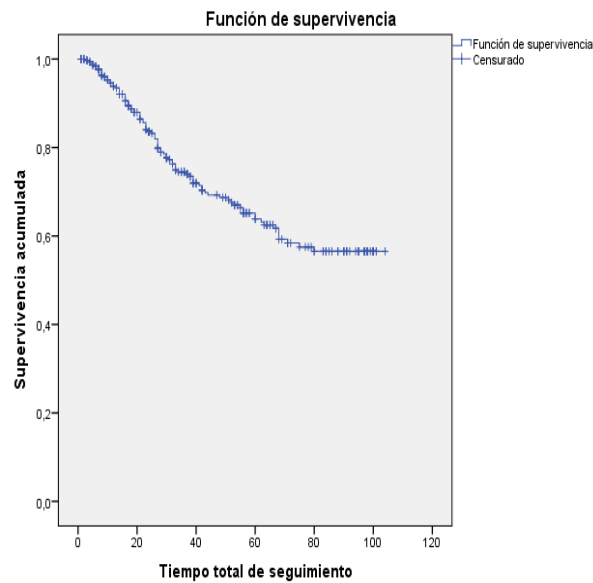
#### Supervivencia global de la muestra

Se obtiene una primera curva de supervivencia global, sin atender a ninguna variable específica (edad, sexo, tipo de demencia, gravedad de la misma y/o otras variables médicas, psiquiátricas, sociodemográficas, presencia de SPCD, etc.). En general, se observa una disminución de la supervivencia de la muestra a medida que aumenta el tiempo de seguimiento.

Cabe destacar que la disminución de la supervivencia no se produce igual a lo largo del periodo de estudio. Como se aprecia en la curva de supervivencia (Gráfico 78), en nuestro estudio, se pueden distinguir tres fases:

- Una primera fase en la que se produce una disminución lineal de la supervivencia a medida que aumenta el tiempo de seguimiento. Esta fase abarcaría desde el inicio del seguimiento hasta aproximadamente el mes 40 de éste.
- Una segunda fase en la que se observa una disminución de la velocidad de descenso de la supervivencia en la población de estudio (pacientes con demencia moderada- grave). Esta fase comprendería aproximadamente desde el mes 40 hasta el mes 65 de seguimiento.
- Una tercera fase en la que se produciría una estabilización en la disminución de la supervivencia, esta fase comprendería desde el mes 65 de seguimiento hasta el mes 99 (último mes de seguimiento).

Gráfico 78. Supervivencia del conjunto de la muestra durante el periodo de seguimiento.



Si atendemos a las diversas variables de nuestro trabajo (antecedentes médicos y psiquiátricos, presencia de SPCD, características de motricidad, funcionalidad, calidad de vida y estudio de neuroimagen), tras la realización del estudio univariante, sólo se encuentra significación estadística (y por tanto, influencia sobre la supervivencia de los sujetos estudiados) en las siguientes variables: sexo, GDS, HTA, tabaquismo, ítem NPI conducta motora anómala e ítem NPI total .

### Supervivencia en relación al sexo

Al realizar el estudio univariante, encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en relación con el tiempo de supervivencia entre hombres y mujeres. La supervivencia estimada para las mujeres, en nuestro estudio, es de 77,06 meses ( $N=248$ ) y en hombres de 57,51 meses ( $n=69$ ).

Tabla 43. Supervivencia de la muestra según el sexo.

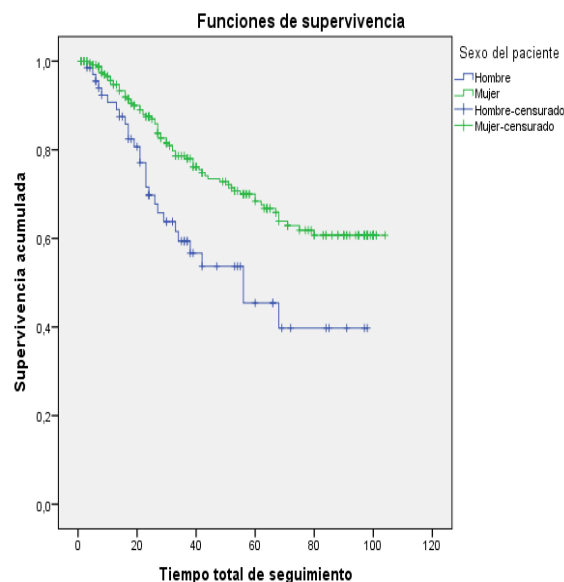
Sexo del paciente	Media				p- valor*
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		
			Límite inferior	Límite superior	
Hombre	57,513	5,35	47,028	67,999	<0,001
Mujer	77,704	2,646	72,518	82,889	
Global	74,056	2,449	69,255	78,856	

\*Muestra la media de meses de supervivencia durante el periodo de estudio tanto en hombres como en mujeres y el valor de significación al realizar el test Log- Rank (Mantel- Cox).

La curva de supervivencia no es igual en hombres y en mujeres:

- En ambos sexos podemos establecer tres etapas en relación a la disminución de la supervivencia. Éstas se superpondrían a las explicadas anteriormente.
- La velocidad de disminución de supervivencia es diferente en ambos sexos; siendo mayor en hombres.
- La probabilidad total de supervivencia al final del periodo de estudio es diferente en hombres y en mujeres; estando ésta en mujeres próxima al 60% y en hombres por debajo del 40%.

Gráfico 79. Curva de supervivencia de la muestra según el sexo durante el periodo de seguimiento.



### Supervivencia en relación al estadio de gravedad de la demencia

Estudiamos la supervivencia de los pacientes en relación al GDS que presentaban en la *evaluación basal*. Así, obtenemos cuatro grupos: GDS4 (n=24), GDS5 (n=82), GDS6 (n=153) y GDS7 (n=58).

Apreciamos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,040$ ) en la probabilidad de supervivencia entre los diferentes grupos (estadios GDS).

La media de meses de supervivencia de los pacientes del estudio, en función del estadio GDS-basal, es la siguiente:

- Los pacientes que presentan en la evaluación basal una demencia en estadio GDS 4 tienen una probabilidad media de supervivencia de 84,66 meses.
- Los pacientes que presentan en la evaluación basal una demencia en estadio GDS 5 tienen una probabilidad media de supervivencia de 83,17 meses.
- Los pacientes que presentan en la evaluación basal una demencia en estadio GDS 6 tienen una probabilidad media de supervivencia de 68,13 meses.
- Los pacientes que presentan en la evaluación basal una demencia en estadio GDS 7 tienen una probabilidad media de supervivencia de 70,63 meses.

**Tabla 44. Probabilidad de meses de supervivencia en relación con el estadio GDS basal.**

GDS	Media				p- valor*
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		
			Límite inferior	Límite superior	
4	84,66	7,707	69,555	99,765	0,04
5	83,17	4,369	74,607	91,732	
6	68,127	3,549	61,171	75,083	
7	70,627	4,96	60,906	80,348	
Global	74,056	2,449	69,255	78,856	

\*Muestra la media de meses de supervivencia durante el periodo de estudio según GDS y el valor de significación al realizar el test Log- Rank (Mantel- Cox).

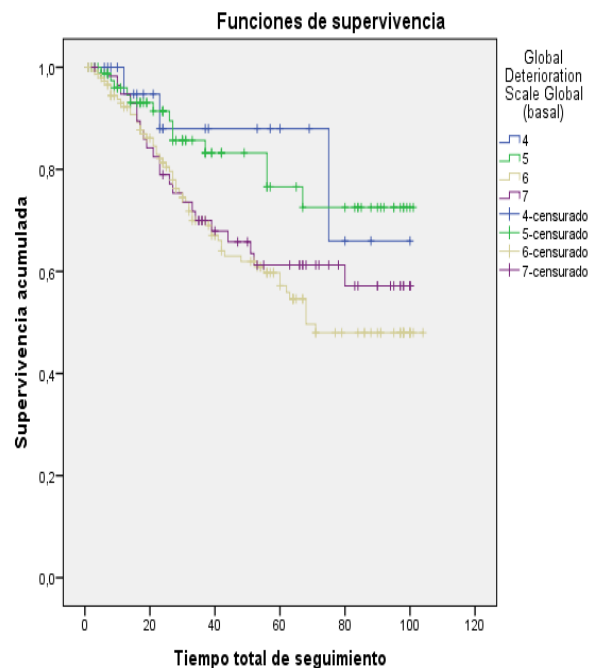
Destacamos que en los pacientes de nuestro estudio, con demencia moderada-grave, a partir del estadio GDS 5 se produce una diferencia en la probabilidad de supervivencia.

En el gráfico 80 se aprecia que:

- En GDS4, a partir de los 20 meses de seguimiento se produce un descenso en la velocidad de disminución de la supervivencia.
- En GDS5 se aprecia un patrón parecido al descrito para GDS4, si bien, se aprecia una menor probabilidad de supervivencia.

- En GDS6 se distinguen tres etapas. Una primera fase donde la supervivencia desciende de forma rápida. Ésta abarca desde el inicio del seguimiento hasta aproximadamente el mes 40 de estudio. Posteriormente, una segunda etapa en la que la supervivencia desciende a una velocidad más lenta que en la fase previa y, por último; una tercera fase, a partir del mes 65 de seguimiento y hasta el final del estudio, en la cual, la probabilidad de supervivencia se estabiliza en torno al 50%.
- En GDS7 observamos un descenso lineal de la supervivencia en los primeros 50 meses de estudio. Posteriormente, se aprecia una estabilización de la probabilidad de supervivencia hasta casi el final del periodo de seguimiento donde se produce otro descenso; siendo la probabilidad de supervivencia en ese momento inferior al 60%.

Gráfico 80. Curva de supervivencia en relación con el estadio GDS basal.



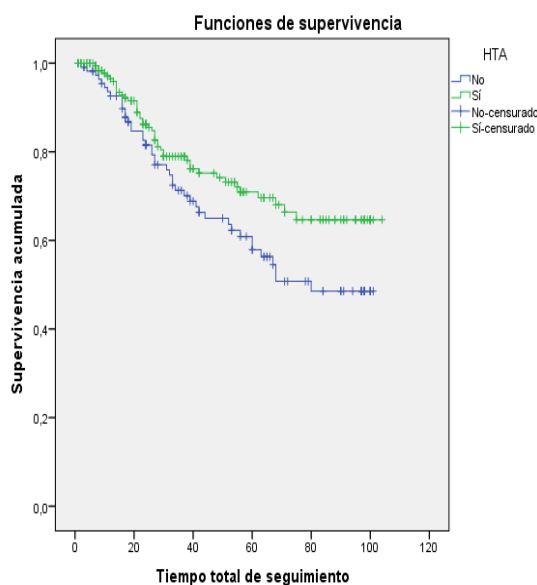
## Supervivencia en relación a los antecedentes médicos

### Hipertensión

En nuestro estudio, se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en relación con la variable médica de HTA ( $p=0,041$ ) al realizar análisis univariante. Los pacientes con HTA ( $n=193$ ) tienen mayor probabilidad de supervivencia que los pacientes que no tienen HTA ( $n=114$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada- grave sin antecedentes de hipertensión es de 67,88 meses y la del grupo con demencia moderada- grave y antecedentes de hipertensión es de 79,57 meses.

Gráfico 81. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de hipertensión.

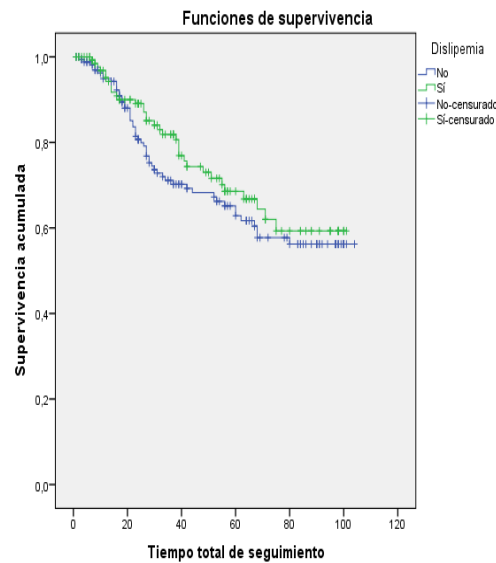


### Dislipemia

En relación a esta variable médica no se aprecian diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,322$ ) entre el grupo de pacientes con dislipemia ( $n=138$ ) y el grupo de pacientes sin dislipemia ( $n=169$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada- grave sin antecedentes de dislipemia es de 73,26 meses y la del grupo con demencia moderada- grave y antecedentes de dislipemia es de 75,91 meses.

Gráfico 82. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de dislipemia.

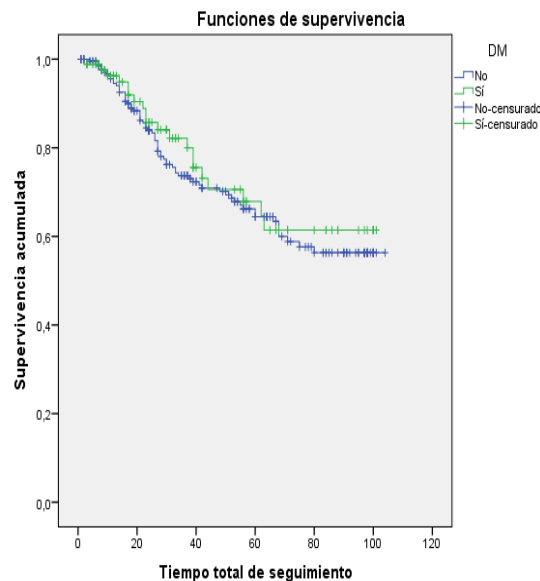


## Diabetes Mellitus

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,528$ ) entre el grupo de pacientes con demencia moderada- grave y sin DM ( $n=220$ ) y el grupo de pacientes con demencia moderada- grave y con DM ( $n= 87$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada- grave sin antecedentes de diabetes mellitus es de 74,41 meses y la del grupo con demencia moderada- grave y antecedentes de diabetes mellitus es de 75,61 meses.

Gráfico 83. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de diabetes mellitus.



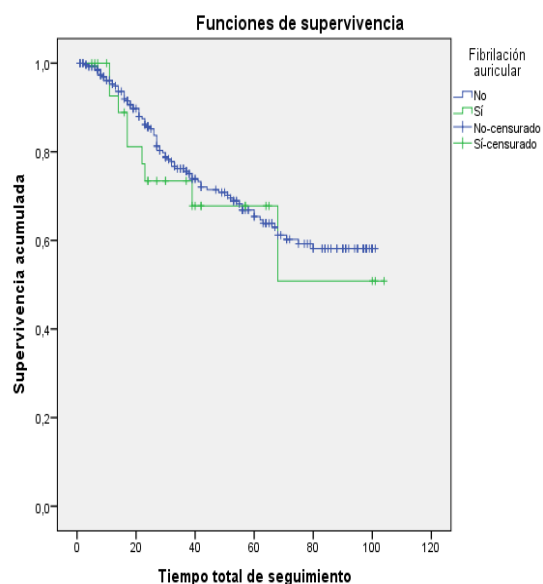


## Fibrilación auricular

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,578$ ) en relación con la probabilidad de supervivencia, al realizar el análisis univariante, entre el grupo de pacientes con demencia moderada- grave y sin FA ( $n=276$ ) y el grupo de pacientes con demencia moderada-grave y FA ( $n=31$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada- grave sin antecedentes de fibrilación auricular es de 73,94 meses y la del grupo con demencia moderada- grave y antecedentes de fibrilación auricular es de 70,98 meses.

Gráfico 84. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de fibrilación auricular.



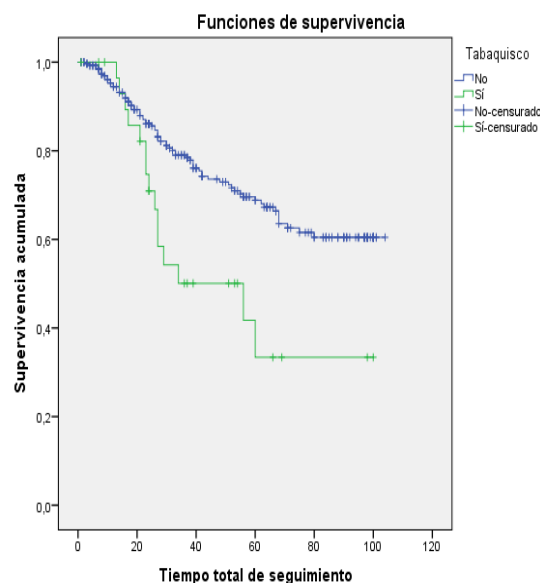
## Tabaquismo

Al estudiar la supervivencia en relación a la presencia de tabaquismo o no, encontramos que existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ) entre el grupo de pacientes con demencia moderada-grave que no fuma ( $n=276$ ) y el que fuma ( $n=31$ ) en relación a la supervivencia.

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada- grave sin antecedentes de tabaquismo es de 77,53 meses y la del grupo con demencia moderada-grave y antecedentes de tabaquismo es de 54,54 meses.

En la curva de supervivencia de los pacientes que fuman apreciamos un descenso brusco de ésta hasta los 30 meses. Posteriormente, existe un descenso menor hasta aproximadamente los 60 meses de seguimiento. Finalmente, apreciamos una tercera etapa en la que existe una estabilización de la probabilidad de supervivencia en torno al 35%; esta fase se mantiene hasta el final del periodo de estudio. Sin embargo, en la curva de supervivencia del grupo de no fumadores observamos las siguientes etapas: una primera en la que se aprecia una disminución lineal de la supervivencia que abarcaría desde el inicio hasta los 40 meses de seguimiento aproximadamente; una segunda fase en la que existe menor disminución de la supervivencia y, por último, una tercera etapa que abarcaría aproximadamente desde los 65 meses de seguimiento hasta el final del estudio. En esta última etapa se observa una estabilización de la probabilidad de supervivencia alrededor del 60%.

Gráfico 85. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de tabaquismo.



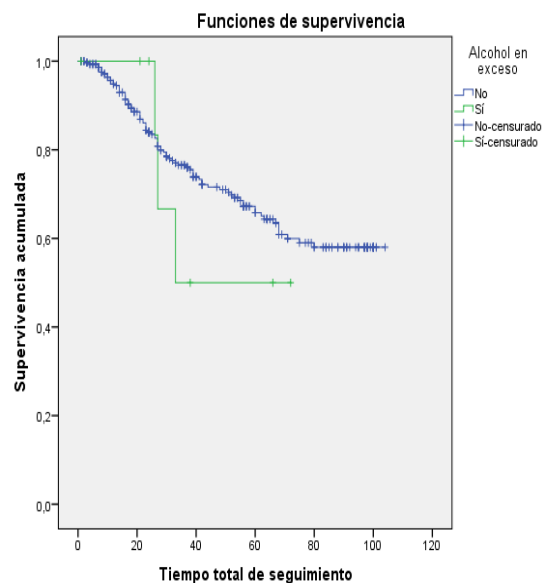
### Abuso de alcohol

Estudiamos la probabilidad de supervivencia en relación a los antecedentes de consumo de alcohol.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,593$ ) entre los pacientes con demencia moderada- grave y antecedentes de abuso de alcohol ( $n=9$ ) y los que no los tienen ( $n=298$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada- grave sin antecedentes de abuso de alcohol es de 75,54 meses y la del grupo con demencia moderada- grave y antecedentes de abuso de alcohol es de 50,33 meses.

Gráfico 86. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de abuso de alcohol.

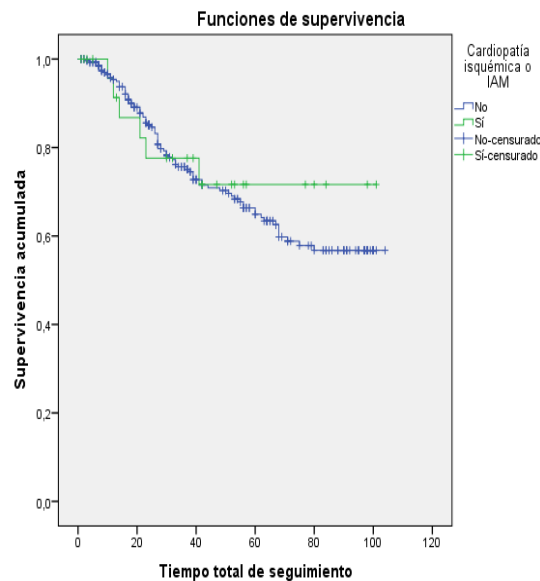


### Cardiopatía isquémica

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,644$ ), al realizar un análisis univariante, entre el grupo de pacientes con demencia moderada-grave y sin antecedentes de cardiopatía isquémica ( $n=280$ ) y el grupo con antecedentes de cardiopatía isquémica ( $n=27$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada- grave sin antecedentes de cardiopatía isquémica es de 74,91 meses y la del grupo con demencia moderada- grave y antecedentes cardiopatía isquémica es de 78,41 meses.

Gráfico 87. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de cardiopatía isquémica.



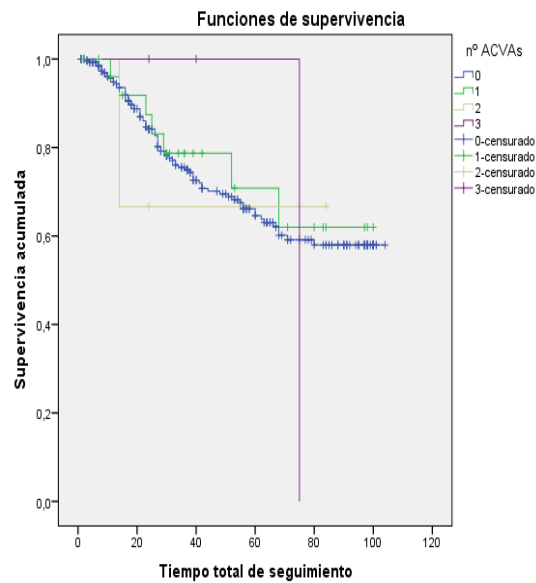
### Accidente cerebrovascular

Estudiamos la probabilidad de supervivencia en función del número de ACV que hubiesen sufrido los pacientes. Se obtienen cuatro grupos: pacientes con demencia moderada-grave y ningún ACV ( $n=274$ ), pacientes con demencia moderada-grave y un ACV ( $n=27$ ), demencia moderada-grave y dos ACV ( $n=3$ ), demencia moderada-grave y tres ACV ( $n=3$ ); no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de estos grupos ( $p=0,977$ ).

Los meses de supervivencia en los diferentes grupos fueron los siguientes:

- Los pacientes con demencia moderada-grave y sin antecedentes de ACV tienen una probabilidad de supervivencia de 75,05 meses.
- Los pacientes con demencia moderada-grave y con antecedentes de un ACV tienen una probabilidad de supervivencia de 76,49 meses.
- Los pacientes con demencia moderada-grave y con antecedentes de dos ACV tienen una probabilidad de supervivencia de 60,67 meses.
- Los pacientes con demencia moderada-grave y con antecedentes de tres ACV tienen una probabilidad de supervivencia de 75,00 meses.

Gráfico 88. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de ACVs.



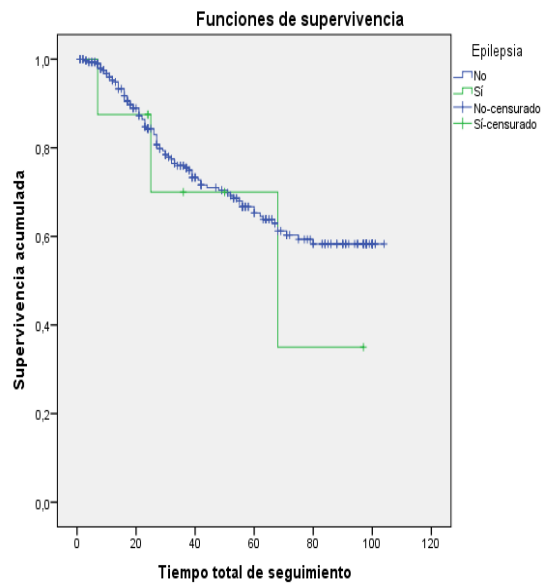
## Epilepsia

En relación a este antecedente médico, no observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,577$ ) al realizar el análisis univariante, entre el grupo de pacientes con demencia moderada- grave y sin antecedentes de epilepsia ( $n=299$ ) y el grupo de pacientes con demencia moderada-grave y antecedentes de epilepsia ( $n=8$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada- grave sin antecedentes de epilepsia es de 75,53 meses y la del grupo con demencia moderada- grave y antecedentes de epilepsia es de 63,00 meses.

Apreciamos diferencias en el gráfico que muestra las curvas de supervivencia, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas, que podría ser debido al tamaño reducido de la muestra ( $n=8$ ).

Gráfico 89. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de epilepsia.



### Traumatismo craneoencefálico

En nuestro estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,189$ ) en relación a la supervivencia entre el grupo de pacientes con demencia moderada- grave y sin antecedentes de TCE ( $n=293$ ) y el grupo de pacientes con demencia moderada- grave y antecedentes de TCE ( $n= 14$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada- grave sin antecedentes de TCE es de 76,07 meses y la del grupo con demencia moderada- grave y antecedentes de TCE es de 57,75 meses.

Apreciamos diferencias en el gráfico que muestra las curvas de supervivencia, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Ésto podría ser debido al tamaño reducido del grupo de pacientes con antecedentes de TCE ( $n=14$ ).

Gráfico 90. Curva de supervivencia en relación con el antecedente médico de traumatismo craneoencefálico.

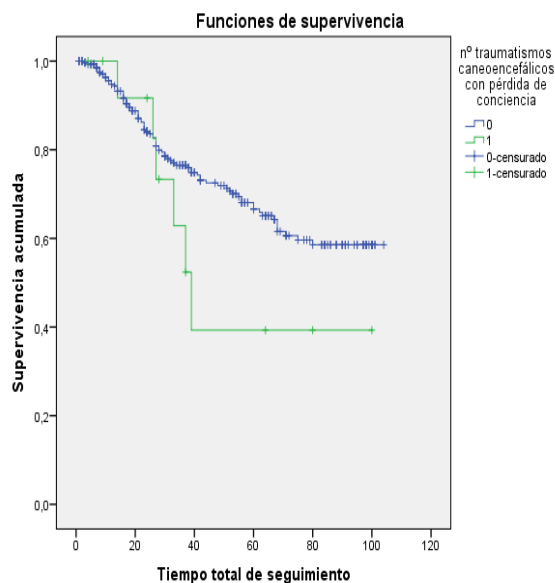


Tabla 45. Probabilidad de meses de supervivencia en relación a los antecedentes médicos.

Variables médicas		Media				p- valor*
		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		
				Límite inferior	Límite superior	
HTA	No	67,88	3,80	60,44	75,32	0,041
	Sí	79,57	3,08	73,53	85,61	
	Global	75,29	2,46	70,46	80,12	
Dislipemia	No	73,26	3,33	66,73	79,78	0,322
	Sí	75,91	3,51	69,04	82,78	
	Global	75,29	2,46	70,46	80,12	
DM	No	74,41	2,87	68,79	80,03	0,528
	Sí	75,61	4,66	66,48	84,73	
	Global	75,29	2,46	70,46	80,12	
Tabaquismo	No	77,53	2,55	72,53	82,52	0,003
	Sí	54,54	7,47	39,90	69,18	
	Global	75,29	2,46	70,46	80,12	
Abuso de alcohol	No	75,54	2,49	70,66	80,42	0,285
	Sí	50,33	8,89	32,91	67,76	
	Global	75,29	2,46	70,46	80,12	
FA	No	73,94	2,46	69,11	78,77	0,578
	Sí	70,98	8,84	53,66	88,31	
	Global	75,29	2,46	70,46	80,12	
IAM	No	74,91	2,57	69,87	79,95	0,644
	Sí	78,41	7,89	62,94	93,88	
	Global	75,29	2,46	70,46	80,12	
ACV	0	75,05	2,62	69,92	80,19	0,977
	1	76,49	7,36	62,07	90,91	
	2	60,67	19,05	23,33	98,01	
	3	75,00	0,00	75,00	75,00	
	Global	75,29	2,46	70,46	80,12	
TCE	No	76,04	2,51	71,13	80,95	0,198
	Si	57,75	11,28	35,64	79,87	
	Global	75,29	2,46	70,46	80,12	

\*Muestra la media de meses de supervivencia en relación a las diferentes variables médicas y su grado de significación tras la realización del análisis Log- Rank.

## SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN A LAS VARIABLES PSIQUIÁTRICAS

### Trastorno bipolar

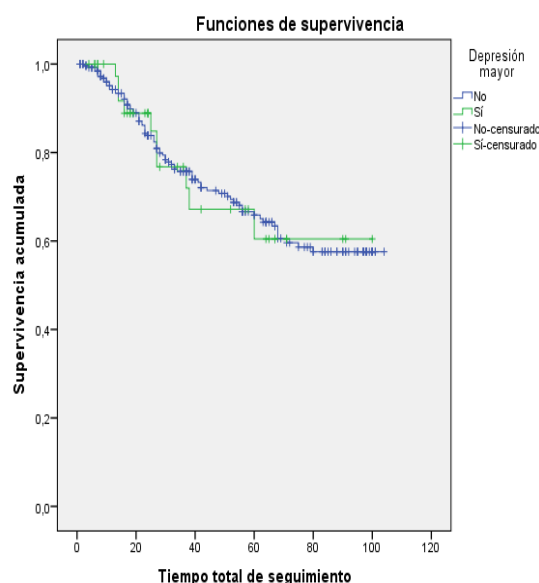
No se realiza estudio ya que solamente dos pacientes de la muestra presentan este antecedente psiquiátrico.

### Depresión mayor

Apreciamos que no hay diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,988$ ) entre pacientes con demencia moderada-grave y sin antecedentes de depresión mayor ( $n=265$ ) y pacientes con demencia moderada-grave y antecedentes de depresión mayor ( $n=42$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada-grave sin antecedentes de episodio depresivo mayor es de 75,30 meses y la del grupo con demencia moderada-grave y antecedentes de episodio depresivo mayor es de 72,86 meses.

Gráfico 91. Curva de supervivencia en relación con el antecedente psiquiátrico de depresión mayor.



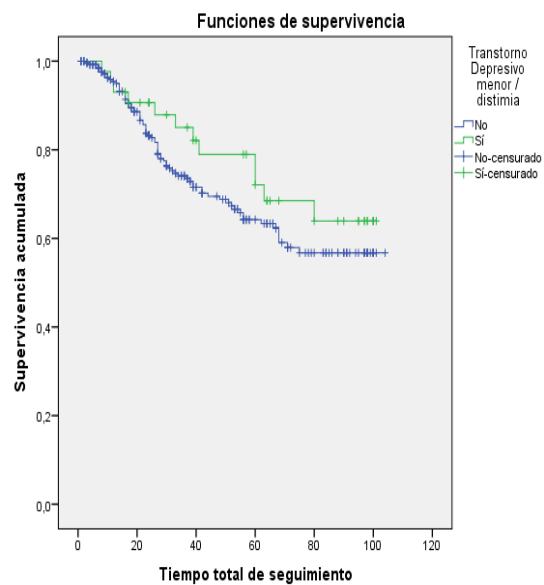
### Episodio depresivo menor y/o trastorno distímico

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,289$ ), al realizar análisis univariante, entre el grupo de pacientes con demencia moderada-grave y sin antecedentes de episodio depresivo menor y/o T. distímico ( $n=264$ ) y el grupo con antecedentes de episodio depresivo menor y/o T. distímico ( $n=43$ ).



La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada-grave sin antecedentes de episodio depresivo menor y/o trastorno distímico es de 74,09 meses y la del grupo con demencia moderada-grave y antecedentes de episodio depresivo menor y/o trastorno distímico es de 79,83 meses.

**Gráfico 92. Curva de supervivencia en relación con los antecedentes psiquiátricos de depresión menor y/o trastorno distímico.**

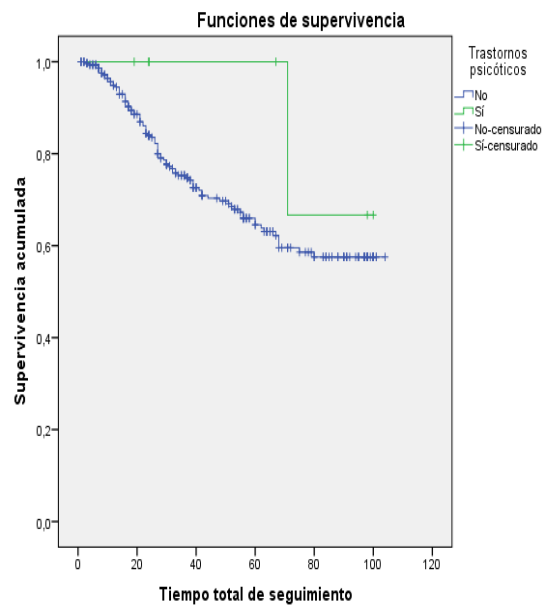


### Trastornos psicóticos

No encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,295$ ) entre el grupo de pacientes con demencia moderada-grave sin antecedentes de T. psicótico ( $n=299$ ) y el grupo de pacientes con demencia moderada-grave con antecedentes de trastorno psicótico ( $n= 8$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada-grave sin antecedentes de trastorno psicótico es de 74,85 meses y la del grupo con demencia moderada- grave y antecedentes de trastornos psicóticos es de 90,33 meses.

Gráfico 93. Curva de supervivencia en relación con el antecedente psiquiátrico de trastorno psicótico.



### Síndromes de ansiedad

Tampoco se aprecian diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,471$ ) entre el grupo de pacientes con demencia moderada-grave sin antecedentes de síndromes de ansiedad ( $n= 292$ ) y pacientes con demencia moderada-grave con antecedentes de síndromes de ansiedad ( $n=15$ ).

La media de supervivencia en pacientes con demencia moderada-grave y antecedentes de síndromes de ansiedad es de 74,96 meses y del grupo con demencia moderada- grave sin estos antecedentes fue de 79,91 meses.

Gráfico 94. . Curva de supervivencia en relación a los antecedentes de síndromes de ansiedad.

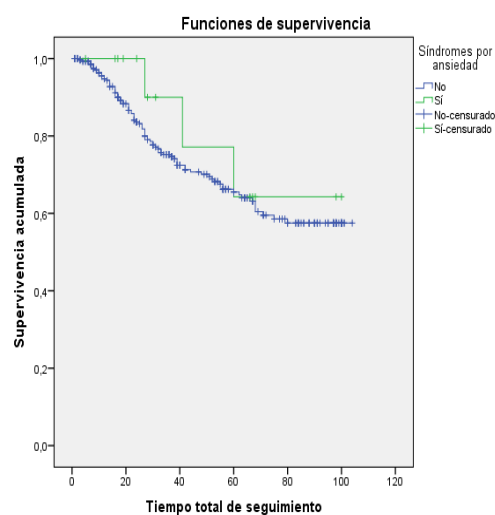


Tabla 46. Probabilidad de meses de supervivencia en relación a los antecedentes psiquiátricos.

Variables psiquiátricas	Media				p- valor*
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		
			Límite inferior	Límite superior	
Depresión mayor	No	75,30	2,62	70,17	0,988
	Sí	72,86	6,98	59,19	
	Global	75,29	2,46	70,46	
Episodio depresivo menor/ T. Distímico	No	74,09	2,74	68,73	0,289
	Sí	79,83	5,22	69,59	
	Global	75,29	2,46	70,46	
Trastorno psicótico	No	74,85	2,51	69,94	0,295
	Sí	90,33	7,89	74,86	
	Global	75,29	2,46	70,46	
Síndromes de ansiedad	No	74,96	2,53	70,00	0,493
	Sí	79,97	9,59	61,17	
	Global	75,29	2,46	70,46	

\*Muestra la media de meses de supervivencia en relación a las diferentes variables psiquiátricas y su grado de significación tras el análisis Log- Rank.

## Supervivencia en relación al Mini-examen cognoscitivo del estado mental grave (SMMSE), inventario neuropsiquiátrico (NPI) y APADEM- NH

### Mini-examen cognoscitivo del estado mental grave (SMMSE)

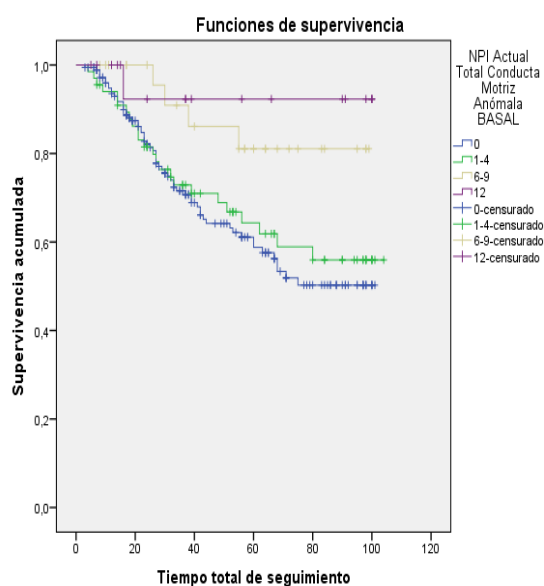
Tras realizar el análisis de Regresión Cox no se objetiva desde el punto de vista estadístico que los valores basales del SMMSE influyan en la supervivencia de pacientes con demencia moderada – grave ( $p=0,875$ ).

### Inventario neuropsiquiátrico (NPI)

Tras realizar el análisis Regresión Cox se observa que sólo la variable ítem NPI conducta motora anómala y la variable NPI total influyen en la supervivencia de los pacientes ( $p=0,048$ ).

Respecto a la conducta motriz anómala, se observa que cuanto más puntuación se obtiene en este ítem, la supervivencia es mayor. Así, tal y como se muestra en la Tabla 47, la media de meses de supervivencia oscila entre 68,56 meses, en el grupo de pacientes con demencia moderada-grave que puntúan 0 en el ítem NPI conducta motriz anómala, y 93,54 meses de supervivencia en el grupo de pacientes con demencia moderada-grave que puntúan 12 en el ítem NPI conducta motriz anómala.

Gráfico 95. Curva de supervivencia en relación con el valor de ítem NPI conducta motriz anómala.



**Tabla 47. Probabilidad de meses de supervivencia en relación con el valor del ítem NPI conducta motriz anómala.**

NPI Actual Total Conducta Motriz Anómala BASAL	Media				p-valor*
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		
			Límite inferior	Límite superior	
0	68,56	3,13	62,44	74,69	0,22
1-4	73,50	4,93	63,83	83,17	
6-11	87,40	5,30	77,00	97,79	
12	93,54	6,21	81,37	105,71	
Global	74,50	2,46	69,68	79,31	

\*Muestra la media de los meses de supervivencia en relación con los diferentes valores del ítem NPI conducta motriz anómala y su grado de significación tras el análisis Regresión Cox.

### APADEM-NH

Tras realizar el análisis de Regresión Cox no se objetiva desde el punto de vista estadístico que los valores basales de las variables APADEM-NH total ( $p=0,757$ ), déficit de pensamiento y conductas autogeneradas ( $p=0,691$ ), aplanamiento emocional- afectivo ( $p=0,947$ ) e inercia cognitiva ( $p=0,742$ ) influyan en la supervivencia de pacientes con demencia moderada-grave.

### Supervivencia en relación al tipo de demencia

Se estudió si existía diferencia en la media de meses de supervivencia en relación con el diagnóstico que recibieron los pacientes al inicio del seguimiento; obteniéndose valores próximos a la significación estadística tras la realización del análisis Log- Rank ( $p=0,057$ ). Se exponen los resultados:

- La media de meses de supervivencia en el grupo de pacientes con demencia moderada-grave y diagnóstico de Posible EA fue de 79, 60 meses.
- La media de meses de supervivencia en el grupo de pacientes con demencia moderada-grave y diagnóstico de Probable EA fue de 73, 37 meses.
- La media de meses de supervivencia en el grupo de pacientes con demencia moderada- grave y diagnóstico de EA y DV fue de 62, 91 meses.
- La media de meses de supervivencia en el grupo de pacientes con demencia moderada-grave y diagnóstico de DCL fue de 56,35.

- La media de meses de supervivencia en el grupo de pacientes con demencia moderada-grave y diagnóstico de DFT fue de 74,89.
- La media de meses de supervivencia en el grupo de pacientes con demencia moderada-grave y diagnóstico de DP fue de 61,41.

Gráfico 96. Curva de supervivencia en relación con el diagnóstico recibido en la evaluación basal.

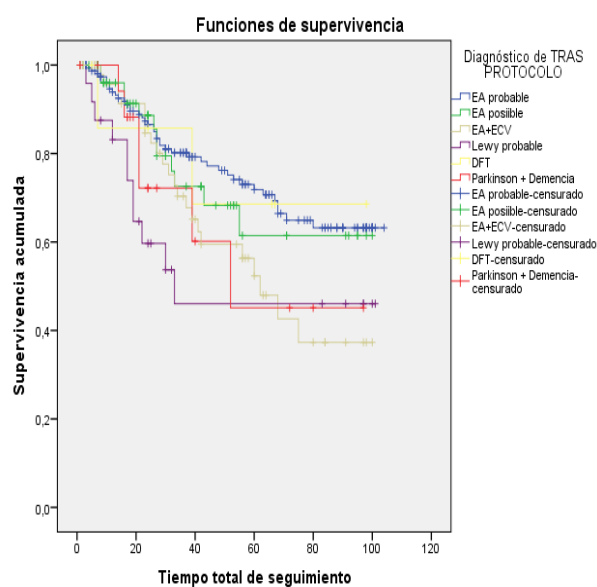


Tabla 48. Probabilidad de meses de supervivencia en relación con el diagnóstico recibido en la evaluación basal.

Diagnóstico	Media				p- valor*
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		
			Límite inferior	Límite superior	
EA probable	79,60	3,18	73,37	85,84	0,57
EA posible	73,37	6,36	60,90	85,84	
EA+ECV	62,91	5,41	52,30	73,51	
Lewy probable	56,35	9,57	37,60	75,10	
DFT	74,89	13,84	47,76	102,01	
Parkinson + Demencia	61,41	10,57	40,69	82,14	
Global	74,06	2,45	69,26	78,86	

\*p-valor tras la realización del análisis Log- Rank.

## ESTUDIO MULTIVARANTE

Se realiza un primer estudio univariante mediante el análisis Kaplan Meier (como se mostró en el apartado anterior), con el que se seleccionan las variables candidatas a estudiar con la Regresión Cox Multivariante. Éstas son: sexo, HTA, tabaquismo, la edad, GDS basal, CDR basal, ítem NPI conducta motriz anómala, Índice de FAST y SCOPA-motor (Tabla 49). Con estas variables candidatas seleccionadas quedan un total de 236 pacientes para el análisis.

**Tabla 49. Variables candidatas que podrían influir en la supervivencia de los sujetos.**

Variables candidatas	Sig.*
SEXO	,057
HTA	,030
TABAQUISMO	,017
EDAD	,012
GDS_BASAL_total	,047
CDR_BASAL_C	,137
CDR_BASAL_C(1)	,093
CDR_BASAL_C(2)	,048
Ítem NPI CMA*1	,050
FAST- BASAL	,062
SCOPA- MOTOR_BASAL	,000

\*p-valor tras la realización del análisis Kaplan Meier

\*1 ítem NPI conducta motriz anómala

Tras la realización de la Regresión de Cox de las variables candidatas, obtenemos las variables que nos van a dar información independiente sobre la supervivencia de cada individuo, que en nuestro estudio serían: la presencia de tabaquismo, la mayor edad de los sujetos, la presencia de alteraciones motoras y la ausencia de HTA. Éstas se relacionan con un aumento del riesgo de disminución de la supervivencia.

La interpretación de los datos, por ejemplo de la variable edad, sería la siguiente: el riesgo de muerte se multiplica por 1,06 cada año que aumenta la edad del paciente (es decir, el riesgo de muerte aumentaría un 6% por cada año que cumpla el paciente). En el caso de la variable HTA, sería: el riesgo relativo de muerte se multiplica por 0'50 si el paciente desarrolla HTA. Es decir, el riesgo de muerte disminuye en un paciente hipertenso respecto a uno que no lo es.

**Tabla 50. Resultados del primer análisis Regresión Cox.**

	B	Sig.*	Exp(B)
<b>HTA</b>	-0,65	0,011	0,52
<b>TABAQUISMO</b>	0,85	0,012	2,33
<b>EDAD</b>	0,06	0,004	1,06
<b>SCOPA_MOTOR_BASAL</b>	0,07	0,000	1,07

\*p- valor de las variables candidatas tras la realización del análisis Regresión Cox.

En un segundo análisis, se realizó la Regresión Cox quitando la variable SCOPA-motor, dado el elevado número de *missing* que tenía. De este modo, en el segundo análisis que realizamos tenemos un total de 275 casos; seleccionándose para el mismo las siguientes variables significativas (candidatas): tabaquismo, la edad, el ítem NPI conducta motriz anómala e índice de FAST.

**Tabla 51. Resultados del segundo análisis Regresión Cox**

	B	Sig.*	Exp(B)
<b>TABAQUISMO</b>	0,96	0,001	2,62
<b>EDAD</b>	0,05	0,006	1,05
<b>Ítem NPI CMA</b>	-0,09	0,025	0,91
<b>FAST_BASAL</b>	0,13	0,003	1,14

\*p-valor de las variables candidatas tras la realización del análisis Regresión Cox

Tras la realización del estudio, se encuentra que las variables de tabaquismo, edad, conducta motriz anómala y FAST influyen de manera independiente sobre la supervivencia de los pacientes del estudio.

La presencia de tabaquismo, la mayor edad de los sujetos y la peor funcionalidad se relacionan con un aumento del riesgo de disminución de la supervivencia. Sin embargo, la presencia de conducta motriz anómala disminuye el riesgo de disminución de la supervivencia.



## ***V. Discusión***

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio se lleva a cabo con 317 pacientes del *Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía*, que están ingresados en su residencia geriátrica o acuden a su Centro de Día. La edad media de nuestra muestra es bastante avanzada (81,51 años, DT 6,80) con predominio de mujeres (77,3%), como es habitual en este tipo de población. La gravedad de la demencia de los pacientes estudiados oscila entre los estadios GDS 4 y GDS 7. El periodo total de seguimiento fue de 99 meses, en los que se realizaban evaluaciones periódicas de los pacientes cada 6 meses. El rango de evaluaciones realizadas a cada sujeto oscila entre 1 y 14, siendo la media de evaluaciones de 6,2 (DT 4,50).

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes tenía un diagnóstico de EA probable o posible y/o demencia mixta (75,4%), por lo tanto la mayoría de las conclusiones obtenidas podrían aplicarse a este tipo de demencia.

### PREVALENCIA DE LOS SPCD EN EL CORTE TRANSVERSAL DE LA EVALUACIÓN BASAL

A diferencia de los estudios revisados, en nuestro trabajo hemos realizado un estudio de la prevalencia de cada uno de los SPCD en relación con los diferentes estadios de la demencia estudiados (de GDS4 a GDS 7). En trabajos previos, no hemos encontrado estudios de prevalencias tan detallados, salvo el llevado a cabo por López y cols. en el 2003.

Encontramos una prevalencia total de SPCD ( $NPI \geq 4$ ) del 94,6%, superior a la encontrada en estudios previos. Esta diferencia la atribuimos a las particulares características de nuestra muestra: pacientes de mayor edad, la mayoría de éstos institucionalizados y con un estadio más grave de demencia.

A continuación se expone una tabla que resume los principales estudios revisados y la prevalencia de SPCD encontrada en los mismos:

**Tabla 52. Prevalencia de los SPCD en los principales estudios revisados.**

Autor	Año	País	n	Procedencia	Severidad demencia	Instrumentos de medida (SPCD)	NPI ≥ 4 o (clínicamente significado)	Prevalencia total SPCD
Marin y cols.	1997	E.E.U.U	153	Muestra clínica (sólo pac. con EA)	-	ADAS-NC	-	90%
Lyketsos y cols.	2002	E.E.U.U	362	muestra poblacional (CHS)	no considerada	NPI	60%	75%
López y cols.	2003	E.E.U.U	1.155	Muestra clínica (sólo EA) (pac. ambulatorios)	CDR1 438 CDR2 263 CDR3 154	CERAD HDRS		Estudia la prevalencia para cada SPCD
Aalten y cols.	2005	Holanda	199	Muestra clínica (Maasbed Study)	GDS 4,1 (+/- 0,7)	NPI	80,9%	-
Ryu y cols.	2005	Gran Bretaña	224	Muestra clínica (sólo EA) (33% pac. Institucionalizados) (66% pac. Ambulatorios)	MMSE >20 20% MMSE 20-10 40% MMSE <10 20%	NPI	75%	93%
López- Pousa y cols.	2007	España	1.025	Muestra clínica (pac. ambulatorios)	CDR1 66,7% CDR2 41,7% CDR3 20,6%	NPI	66,7%	-
Steinberg y cols.	2008	E.E.U.U	408	Muestra poblacional (Country Cache Study)	CDR1 74% CDR2 14,2% CDR3 11,8%	NPI	56%	-
Savva y cols.	2009	Gran Bretaña	587 (demencia) 2.050 (sin demencia)	Muestra poblacional (MRC CFAS)	-	GMS	-	Estudia la demencia para cada SPCD
Wetzels y cols.	2010	Holanda	290	Muestra clínica (pac. institucionalizados)	Demencia moderada-grave	NPI	73,6%	-
Van Vliet y cols.	2012	Holanda	123 (EA I. tardío) 98 (EA I. precoz)	Muestra clínica (Maasbed Study)	GDS4 78% GDS5 22%	NPI	80,9%	-
Selback y cols.	2014		931	Muestra clínica (pac. institucionalizados)	CDR1 25% CDR2 33% CDR3 42%		73,7%	
Brodsky y cols.	2015	Australia	514	Muestra clínica (pac. Ambulatorios)	CDR 0,5 47,9% CDR1 14,9% CDR2 1,9% CDR3 42%	NPI	50	90
Nuestro estudio	2016	España	317	Muestra clínica ( 74% pac. Institucionalizados) ( 26% pac. Ambulatorios)	GDS4 8% GDS5 25% GDS6 48% GDS7 19%	NPI CDSS APADE M-NH LA CMAI	94,6%	98,6%

A continuación, se analizan las prevalencias encontradas en nuestra muestra para cada SPCD clínicamente significativo ( $NPI \geq 4$ ) medido con la escala NPI:

### **Ideas delirantes**

Encontramos que la prevalencia de ideas delirantes clínicamente significativas en la evaluación basal es mayor en pacientes con demencia en estadio GDS 5, siendo la prevalencia en el mismo de 20,5%. La menor prevalencia la observamos en GDS 7; siendo de 3,4%. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios ( $p=0,041$ ). La prevalencia media de este SPCD en la evaluación basal es de 11,7% (Tabla 9).

Salvo el estudio realizado por Lyketsos y cols. (2002), donde se informa de una prevalencia para este SPCD del 10,5% y en el estudio de López y cols. (2003) que reporta una prevalencia de ideas delirantes en sujetos con EA muy elevadas (en EA moderado la prevalencia es de 45,0% y en EA grave la prevalencia es de 54,5%), en los demás estudios revisados se encuentra una prevalencia para este SPCD superior a la encontrada en nuestro estudio, oscilando del 14,1% al 33,0% (Aalten y cols., 2005; Ryu y cols., 2005; López-Pousa y cols., 2007; Steinberg y cols., 2008; Savva y cols., 2009; Vilalta- Franch y cols., 2013; Brodaty y cols., 2015).

López y cols. (2003), a diferencia de los demás estudios encontrados y de nuestros resultados, señalaron que la gravedad de la sintomatología psicótica aumentan a medida que aumenta la gravedad de la demencia.

Savva y cols. (2009) diferencian entre ideas delirantes de perjuicio y falsos reconocimientos, encontrando que la prevalencia de ideas delirantes de perjuicio es del 25,4% y de falsos reconocimientos (existe controversia si éstos son realmente ideas delirantes o síntomas cognitivos) es de 20,3%. En este estudio se compara la prevalencia de síntomas psicológicos y conductuales en una cohorte con demencia y en una cohorte “cognitivamente sana”, encontrando una prevalencia de ideas delirantes de perjuicio en esta cohorte del 8,1% y del 3,0% para ideas delirantes con contenido de falsos reconocimientos. Debido a estos resultados encontrados en la cohorte sin demencia, en el estudio se discute si la presencia de ideas delirantes en pacientes con demencia es sólo debido a la presencia de demencia o se debe a otra etiología.

## Alucinaciones

En nuestro estudio, en la evaluación basal, encontramos que la prevalencia más elevada para este SPCD la presentan pacientes con demencia en estadio GDS 5, al igual que la presencia de ideas delirantes. La prevalencia de alucinaciones en este estadio es del 11%, siendo menor en los demás (en GDS 4 la prevalencia es del 0,0%, en GDS 6, la prevalencia es de 4,9% y en GDS 7 es del 5,2%) (Tabla 9). No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios estudiados (GDS 4- GDS 7). La prevalencia media de este SPCD es de 5,3%. Pensamos que como muchos de los pacientes evaluados presentaban un NPI igual a 0 la prevalencia media de este SPCD (y de otros) tiende a ser ligeramente menor a la reportada por otros trabajos.

En trabajos previos se reporta una prevalencia entre 5,0 y 10,0% (Lyketsos y cols., 2002; Aalten y cols., 2005; Ryu y cols., 2005; Steinberg y cols., 2008; Vilalta- Franch y cols., 2013; Brodaty y cols., 2015).

Se encuentran diferencias respecto a la prevalencia de este SPCD en algunos estudios como el trabajo de Saava y cols. (2009) que informan de una prevalencia del 15,1%. Llama la atención que el estudio que reporta una prevalencia más alta para este SPCD se realice sobre una muestra extraída de un estudio poblacional y no de una muestra clínica (donde teóricamente se tiende a sobrestimar la frecuencia y gravedad de los síntomas).

López y cols. (2003) informan de una prevalencia de alucinaciones muy elevada respecto al resto de estudios revisados. Así, refieren una prevalencia de éstas del 19% en demencia moderada y del 35,5% en demencia grave.

El estudio de López-Pousa y cols. (2007) también informa de una prevalencia del 29,5%, más alta de la encontrada en el resto de estudios. Ésta podría estar explicada por el elevado número de pacientes con demencia por cuerpos de Lewy (153 pacientes) que cursa con más clínica alucinatoria, y demencia por enfermedad de Parkinson (129 pacientes) cuyos pacientes pueden tener más alucinaciones en relación al tratamiento con fármacos antiparkinsonianos.

## Agitación y agresividad

En nuestro trabajo, en los distintos estadios estudiados, encontramos que la prevalencia oscila entre el 26,0% (en GDS 5) y el 39,7% (en GDS 7). La prevalencia más elevada la encontramos en pacientes con demencia grave (Tabla 9). No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios estudiados (GDS 4- GDS 7).

Encontramos una prevalencia notablemente mayor para este SPCD que la observada en trabajos previos, donde oscila entre el 9,0% y el 20,2% (Lyketsos y cols., 2002; Ryu y cols., 2005; Steinberg y cols., 2008; Savva y cols., 2009), salvo los trabajos de López- Pousa y cols. (2007) que encuentran una prevalencia del 31,4% y el de Brodaty y cols. (2015) en el que se encuentra una prevalencia del 51,7%. Esta diferencia podría deberse a las características de nuestra muestra con pacientes más graves (demencia severa-moderada e institucionalizados).

López y cols. (2003) distinguen entre agresividad y agitación, encontrando una prevalencia mayor para la agitación en pacientes con demencia moderada-grave. La prevalencia media de estos SPCD en este estudio es del 37% en pacientes con EA moderada y del 49% en EA grave.

## Depresión

Observamos una prevalencia para este SPCD del 23,8% en pacientes con GDS 4, apreciando un descenso progresivo de ésta en pacientes con estadios más graves; siendo la prevalencia de síntomas depresivos en el estadio GDS 7 del 8,6% (Tabla 9). Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,061$ ) de este SPCD entre los diferentes estadios estudiados (GDS 4- GDS 7). Este dato pone de manifiesto la importancia de considerar la gravedad de la demencia en el estudio de los SPCD.

La prevalencia media encontrada para este SPCD en la evaluación basal es de 18,5%.

Salvo en el estudio de Brodaty y cols. (2015) que informa de una prevalencia para los síntomas depresivos del 49,3% y en el de López-Pousa y cols. (2007) que informa de una prevalencia del 39,2%, el resto de estudios revisados encuentran una prevalencia

similar, que oscila entre el 12,6% y el 20,5% (Lyketsos y cols., 2002; Ryu y cols., 2005; Steinberg y cols., 2008; Savva y cols., 2009).

López y cols. (2003) establecen una prevalencia para la depresión mayor del 10,0% en estadios moderados de la demencia y del 4,5% en estadios graves. Aunque la prevalencia de síntomas depresivos (no sólo de depresión mayor) es mayor a la referida anteriormente. Destacan una disminución de la clínica depresiva al aumentar la gravedad de la demencia y lo relacionan, parcialmente, con el deterioro del lenguaje en los pacientes con demencia avanzada y su dificultad para la comunicación de la misma.

Spelletta y cols. (2010), aprecian una disminución de la depresión en estadios más graves de la demencia. Los resultados encontrados en nuestro estudio apoyan esta afirmación.

## **Ansiedad**

Observamos una prevalencia de este SPCD del 38,1% en pacientes con GDS 4, apreciando un descenso progresivo de ésta en pacientes con estadios más graves de demencia; siendo la prevalencia de síntomas depresivos en el estadio GDS 7 del 27,6% (Tabla 9). No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios estudiados (GDS 4- GDS 7). La prevalencia media encontrada para este SPCD en la evaluación basal es del 33,2%.

Encontramos en nuestro estudio una prevalencia superior a la descrita previamente en la literatura. Lyketsos y cols. (2002) encontraron una prevalencia de este SPCD del 9,7%, Aalten y cols. (2005) del 21,1%, Ryu y cols. (2005) del 18,2%, López-Pousa y cols. (2001) del 37,5%; Steinberg y cols. (2008) del 14,0%, Saava y cols. (2009) del 8,9%. No obstante, Brodaty y cols. (2015) encontraron, como sucedía en el caso de los síntomas depresivos, una prevalencia mayor a la nuestra (del 51,2%).

A pesar de que la prevalencia encontrada por nosotros para este SPCD es mayor que la reportada por la literatura previa, encontramos consonancia con algunos trabajos. En los mismos, se destaca que existe una disminución de la ansiedad en estadios más graves de la demencia (Spelletta y cols., 2010) como ocurre en nuestra muestra.

Además, observamos un comportamiento muy parecido de la prevalencia en relación al GDS, tanto de los síntomas depresivos como de los síntomas de ansiedad. Esto

podría indicar, como describe Van der Linde y cols. (2016) una concurrencia de ambos síntomas.

En cambio, en el estudio de López y cols. (2003) encontraron una prevalencia de ansiedad muy elevada, del 63% en estadios moderados y del 68% en estadios graves. Estas diferencias pueden ser debidas a la utilización de instrumentos de medida diferentes y al estudio sólo de demencia tipo Alzheimer. Ellos concluyen que la ansiedad aumenta con la gravedad de la demencia.

## **Euforia**

Encontramos una prevalencia de este SPCD en nuestro estudio, en la evaluación basal, que oscila del 0,0% (en GDS 4) al 5,2% (en GDS 5) (Tabla 9). No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios estudiados (GDS 4- GDS 7). El valor medio de la prevalencia de este SPCD es del 3,5%.

La prevalencia encontrada es similar a la hallada en estudios previos, en los cuales oscila desde el 1% al 9,5% (Lyketsos y cols., 2002; Ryu y cols., 2005; López-Pousa y cols., 2007; Steinberg y cols., 2008; Savva y cols., 2009). Brodaty y cols. (2015) informan nuevamente de una prevalencia superior (11,0%) a la encontrada en el resto de estudios.

## **Apatía**

Este SPCD es el más prevalente en nuestro estudio, tanto a nivel basal como durante la evolución. Encontramos prevalencias elevadas del mismo en los distintos estadios: en GDS 4 la prevalencia es del 61,9%, en GDS 5 del 53,4%, en GDS 6 del 66,9% y en GDS 7 del 84,5%. Destacamos el importante aumento de la prevalencia en los pacientes con GDS 7 en relación con los pacientes en GDS inferiores (Tabla 9). Existen diferencias estadísticamente entre los distintos estadios GDS ( $p=0,005$ ).

La prevalencia media de este SPCD en la evaluación basal es del 66,7%, notablemente superior a la encontrada en los estudios previos, donde oscila desde 20,0%-50,3% (Lyketsos y cols., 2002; Ryu y cols., 2005; López-Pousa y cols., 2007; Steinberg y cols., 2008; Savva y cols., 2009; Brodaty y cols., 2015).

En este SPCD cobra especial importancia la gravedad de la demencia de las muestras estudiadas, ya que la apatía es más prevalente en estadios graves. Esto explicaría,



por una parte, las diferencias encontradas entre los distintos estudios analizados, y también explicaría la diferencia encontrada entre los datos publicados y los nuestros; dado que nuestra muestra está formada sólo por pacientes con demencia moderada-grave.

Aunque la prevalencia aportada por Lyketsos y cols. (2002) es inferior a la obtenida en nuestro estudio, estos autores destacan que la apatía es el SPCD más prevalente.

López y cols. (2003) encuentran una apatía del 64% en pacientes con EA moderada y del 68% en pacientes con demencia grave. Señalaron un incremento de la apatía a medida que aumenta la gravedad de la demencia.

Los resultados aportados por Steinberg y cols. (2008) están referidos a la primera evaluación de los SPCD realizada en el *Cache Country Study*. Éstos encontraron una prevalencia de apatía del 20%; teniendo en ese momento más del 70% de la muestra estudiada una demencia leve.

Spalletta y cols. (2010), encontraron que la apatía era más prevalente en estadios graves de la demencia. Éstos estudiaron a 1.015 pacientes, con reciente diagnóstico de EA, procedentes de cinco clínicas italianas especializadas en demencia, sin haber recibido tratamiento previo para esta enfermedad, presentando diferente severidad en el momento del diagnóstico (leve el 37,7%, moderado el 44,7%, y grave el 17,5%). Uno de los objetivos de este trabajo fue estudiar la severidad de los SPCD en relación a la severidad de la demencia.

## Desinhibición

En nuestro estudio obtenemos una prevalencia para los síntomas de desinhibición que oscila desde el 3,7% (en el estadio GDS 7) al 14,3% (en el estadio GDS 4). Apreciamos, como a medida que la demencia es más grave y aumenta la prevalencia de apatía, disminuye la prevalencia de desinhibición (Tabla 9). No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios GDS estudiados. La prevalencia media, en la evaluación basal, para los síntomas de desinhibición es del 12,2%.

En la literatura encontramos que la prevalencia para este SPCD es ligeramente inferior a la encontrada por nosotros; oscilando del 2% al 7,7% (Lyketsos y cols., 2002; Ryu y cols., 2005; Aalten y cols., 2005; Steinberg y cols., 2008). Sin embargo, los estudios de

López-Pousa y cols. (2007) y Brodaty y cols. (2015) encontraron una prevalencia para este SPCD levemente superior al 20,0%.

### **Irritabilidad**

La prevalencia de irritabilidad oscila entre el 19,0% (en GDS 4) y el 32,8% (en GDS 7). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos estadios GDS (Tabla 9). La prevalencia media obtenida fue del 28,1%.

En los estudios revisados, encontramos una prevalencia ligeramente inferior a la de nuestro estudio que oscila entre el 12,4 y el 28,8% (Lyketsos y cols., 2002; Aalten y cols., 2005; Ryu y cols., 2005; López-Pousa y cols., 2007; Steinberg y cols., 2008; Savva y cols., 2009). Sin embargo, en el estudio de López y cols. (2003) encontraron una prevalencia del 43,0% y del 49,0% en EA moderado y EA grave respectivamente; y en el estudio de Brodaty y cols. (2015) encontraron una prevalencia del 49,7%.

### **Conducta motriz anómala**

Este SPCD es el segundo más prevalente en nuestra muestra; oscilando la prevalencia entre el 21,9% en GDS 5 y el 44,8% en GDS 7 (Tabla 9). Se aprecian diferencias significativas entre los diferentes estadios GDS ( $p=0,033$ ). La prevalencia media de este SPCD es del 29,2%.

En la literatura encontramos que la prevalencia de este SPCD oscila entre el 11,9% y el 30,3% (Lyketsos y cols., 2002; López y cols., 2003; Ryu y cols., 2005; López-Pousa y cols., 2007; Steinberg y cols., 2008; Savva y cols., 2009; Brodaty y cols., 2015). Aalten y cols. (2005) encontraron una prevalencia de conducta motriz anómala en su evaluación basal del 40,3%.

### **Alteraciones del sueño**

En la evaluación basal observamos que este SPCD es uno de los más prevalentes. Encontramos que la prevalencia, en relación al estadio de la demencia, oscila entre el 38,1% en GDS 4 y el 15,5% en GDS 7 (Tabla 9). Se aprecia una disminución del mismo en los estadios más graves de la demencia, aunque no se aprecian diferencias estadísticamente

significativas ente los distintos estadios GDS. La prevalencia media de este SPCD es de 25,6%.

Lyketsos y cols. (2002) encontraron una prevalencia para este SPCD del 19,9%; López y cols. (2003) refirieron una prevalencia en estadios moderados del 44% y en estadios graves del 50%; Ryu y cols. (2005) del 19,2% y Brodaty y cols. (2015) del 35,5%.

Savva y cols. (2009) encontraron que el único SPCD que es más prevalente en la cohorte de sujetos sin demencia son las alteraciones del sueño; encontrando una prevalencia de las mismas del 43,8% versus 42,0% encontradas en la cohorte de sujetos con demencia.

### **Alteraciones del apetito**

En nuestro estudio encontramos una prevalencia, en la evaluación basal, que oscila entre el 38,1% en GDS 4 y el 11% en GDS 5 (Tabla 9). No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los distintos GDS, si bien, este valor se encuentra próximo a la significación ( $p=0,092$ ). Apreciamos en este SPCD, a diferencia del resto, que no hay una tendencia al aumento o disminución de la prevalencia en relación al aumento de la gravedad de la demencia; teniendo un comportamiento *anárquico*. La prevalencia media de este SPCD es del 21,9%.

En la literatura, la prevalencia del mismo oscila entre el 14,1% y el 45.0% (Lyketsos y cols., 2002; López y cols., 2003; Aalten y cols., 2005; Ryu y cols., 2005; Savva y cols., 2009; Brodaty y cols., 2015).

López y cols. (2003) destacan un aumento de las alteraciones neurovegetativas (alteraciones del sueño y del apetito) a medida que aumenta la gravedad de la demencia.

### **Discusión final del estudio transversal**

En los estudios comentados anteriormente se relaciona la gravedad de la demencia con un aumento en la prevalencia y en la gravedad de los SPCD. Este hallazgo es concordante con los resultados de nuestro estudio.

Nosotros encontramos una gravedad mayor de los SPCD que los encontrados en otros trabajos, como el de López-Pousa y cols. (2007), que encontraron un valor medio del

NPI total, en demencia moderada de 12,4 y nosotros de 22,3; y un valor del NPI total, en demencia grave de 17,8 y en nuestro trabajo de 21,7.

Algunos trabajos de los mencionados anteriormente, especialmente en el de López y cols. (2003), López-Pousa y cols. (2007) y Spalletta y cols. (2010), destacan la importancia de tener en cuenta la severidad de la demencia a la hora de interpretar las diferentes prevalencias de los SPCD; ya que éstas pueden variar mucho dependiendo de la gravedad.

En este sentido, Spalletta y cols. (2010) señalan, que salvo la depresión y la ansiedad, existe un aumento de la prevalencia de los SPCD en relación con el aumento de la gravedad de la demencia. Nosotros, en el estudio transversal, encontramos hallazgos diferentes. En la evaluación basal, observamos un aumento de la prevalencia de SPCD en relación al aumento de la severidad de la demencia sólo en: alucinaciones, agitación, euforia, apatía, irritabilidad y conducta motriz anómala. Sin embargo, apreciamos una disminución de la prevalencia según aumenta el estadio de gravedad en los siguientes SPCD: ideas delirantes, depresión, ansiedad, desinhibición, alteraciones del sueño y del apetito. La diferencia entre nuestros resultados y los encontrados por Spalletta y cols. podría radicar en la metodología, ya que, éstos estudian los SPCD agrupándolos en síndromes y en nuestro estudio analizamos de manera individual cada SPCD. No obstante, podemos decir que las principales conclusiones del trabajo de Spelletta son concordantes con nuestros resultados: predominio de la apatía y disminución de la depresión y ansiedad a medida que aumenta la severidad de la demencia.

Encontramos en nuestro estudio que los únicos SPCD cuya prevalencia difiere, de manera significativa, en relación a la gravedad de la demencia estudiada (GDS 4- GDS 7) son: las ideas delirantes, los síntomas depresivos, la apatía y la conducta motora anómala. Este hallazgo podría indicar que en estadios moderados-graves de la demencia sería de especial interés el estudio detallado de estos SPCD en relación a cada estadio de gravedad.

## EVOLUCIÓN GENERAL DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES DE LA DEMENCIA

Los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia han sido estudiados ampliamente en estadios tempranos de esta enfermedad. Sin embargo, existen pocos estudios centrados en los estadios más tardíos de la misma y aún menos son los que realizan un seguimiento longitudinal en el tiempo de la evolución de los mismos.

Como se menciona en la literatura, el curso de los SPCD no es homogéneo durante la evolución de la demencia (Cerejeira y cols., 2012; Tschanz y cols., 2011; Dillon y cols., 2013), existiendo una tendencia al aumento de los mismos conforme aumenta la gravedad de la demencia. Se han observado algunos patrones característicos de comportamiento de los SPCD en estadios tempranos de la demencia (Zahodne y cols., 2015) pero los patrones de los mismos en estadios más avanzados no son suficientemente conocidos. Con este estudio se pretende aportar información respecto a la prevalencia y evolución de los mismos en estos estadios moderados y graves.

En nuestro trabajo se aprecia que aunque la prevalencia total de los SPCD tiende a mantenerse estable durante el periodo de seguimiento (Gráfico 56), la prevalencia de cada uno de los SPCD varía, en muchos casos, de forma significativa durante la evolución de la enfermedad.

Destacamos que en el curso evolutivo de la demencia, en los estadios moderados y graves, la prevalencia de muchos de los SPCD tiende a disminuir, salvo la apatía, la agitación y agresividad, los síntomas de ansiedad, la conducta motriz anómala y las alteraciones en el apetito. Esta observación, ya fue apuntada por Tanaka y cols. (2015) y otros autores como López-Pousa y cols. (2007), señalando que las características de los SPCD están influenciadas por la gravedad de la demencia.

En nuestro estudio longitudinal de los SPCD, realizado mediante el análisis de las diversas mediciones llevadas a cabo durante los 99 meses de seguimiento, se aprecia que en la evolución de los SPCD en pacientes con demencia moderada-grave los estadios GDS 5 y GDS 6 cobran vital importancia. Estos estadios son un punto de inflexión en el comportamiento de la mayoría de los SPCD. Así, y como se expone analítica y gráficamente en la sección de resultados, a partir de GDS 5 se produce un viraje en el comportamiento de las ideas delirantes y en la desinhibición (que disminuyen su gravedad),

de la ansiedad, de la apatía y las alteraciones del apetito (que aumentan su gravedad). Situándose este punto de inflexión en GDS 6 para los síntomas depresivos, de euforia y para las alteraciones del sueño (cuya gravedad tiende a disminuir).

Hallamos en nuestro estudio que el estadio GDS 5 no sólo es importante en el patrón de comportamiento de los SPCD, ya que también parece ser clave en la supervivencia de pacientes con demencia moderada-grave (se detalla en apartados posteriores).

Estos hallazgos aportan datos importantes al conocimiento previo, dado que no sólo demuestran el aumento de la gravedad de los SPCD al aumentar la severidad de la demencia, también aportan información de cómo se comporta cada SPCD en pacientes con demencia moderada- grave durante un periodo de seguimiento de 99 meses.

## EVOLUCIÓN PORMENORIZADA DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES DE LA DEMENCIA

A continuación, pasamos a discutir los hallazgos más significativos encontrados en pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. Aunque cada SPCD tenga su propio patrón, para facilitar la discusión se dividirán en tres grupos (en relación a la evolución de los valores medios que presentaban durante el periodo de seguimiento): SPCD que aumentan al aumentar la gravedad de la demencia, SPCD que no varían al aumentar la gravedad de la demencia y SPCD que disminuyen al aumentar la gravedad de la demencia.

### SPCD que aumentan al aumentar la gravedad de la demencia

#### Apatía

La apatía es el síntoma más prevalente en nuestra muestra de pacientes con demencia moderada-grave. Este dato es concordante con estudios previos (Van Vliet y cols., 2012; Dillon y cols., 2013; Van der Linde y cols., 2016).

Durante el periodo de seguimiento, en los distintos estadios estudiados, obtenemos los siguientes valores medios en el ítem NPI apatía: en GDS 4 obtenemos una puntuación de 4,01, en GDS 5 de 4,30, en GDS 6 de 6,26 y en GDS 7 de 8,49. En diferentes trabajos longitudinales que estudian la evolución de los SPCD se ha replicado este hallazgo (aumento de la apatía durante el tiempo de seguimiento) (Aalten y cols., 2005; Steinberg y cols., 2008; Wetzels y cols., 2010; Bordat y cols., 2015; Van der Linde y cols., 2016).

Se aprecia un curso ascendente de la apatía a medida que aumenta la gravedad de la demencia; obteniéndose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en los valores medios de apatía en los diferentes estadios, salvo entre el estadio GDS 4 y GDS 7 que podría ser debido a que sólo 3 pacientes llegan a evolucionar del estadio 4 al 7. Este patrón de comportamiento apoya resultados encontrados en estudios previos (Aalten y cols., 2005; Cerejeira y cols., 2012; Steinberg y cols., 2008; Dillon y cols., 2013; Tanaka y cols., 2015).

Destacamos el comportamiento, en sentido inverso, entre la apatía (que aumenta) y los síntomas depresivos (que disminuyen). Este hallazgo apoya que la depresión y apatía son dos constructos con etiopatogenia, manifestación clínica y evolución diferentes en la

demencia, tal y como se postula en estudios previos (Van Vliet y cols., 2012). Además, Cerejeira y cols. (2012) y Van Vliet y cols. (2012) refieren que la asociación entre estos dos síntomas neuropsiquiátricos, encontrada en la literatura previa, puede ser fruto de la existencia de diferencias sutiles entre ambos síntomas que dificultaría la diferenciación entre ambos. Aunque en estadios iniciales la apatía sí ha sido asociada a síntomas depresivos (Starkstein y cols., 2006), este podría no ser el caso en estadios más avanzados.

En relación al sexo, sólo se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el dominio de inercia cognitiva y en el estadio GDS 7 de la demencia. Aunque en estadios previos y en el resto de dominios se observan diferencias en los gráficos de evolución entre hombres (que tienden a presentar más clínica de apatía hasta estadio GDS 6) y mujeres.

Respecto a los distintos dominios de la apatía (déficit de pensamiento y conductas autogeneradas, aplanamiento emocional-afectivo e inercia cognitiva), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre éstos. Aunque gráficamente se aprecia que el dominio de aplanamiento emocional-afectivo se deteriora más lentamente en comparación con los otros dos dominios.

En cuanto a la relación de la apatía con otras variables destacamos que obtenemos una fuerte correlación negativa entre la apatía y el estado cognitivo (medido con SMME y MEC). Lo que indicaría que a medida que aumenta el deterioro cognitivo aumenta la sintomatología de apatía. Estos resultados están en consonancia con la literatura previa (Spalletta y cols., 2010).

Asimismo, apreciamos que la apatía correlaciona de manera positiva y con una fuerza de asociación importante con escalas que miden la gravedad de la demencia (GDS y CDR), con escalas que miden funcionalidad (FAST, índice de Katz) y con escalas que miden alteraciones motoras (SCOPA- motor). Este hallazgo podría indicar que la presencia de apatía se relaciona de manera importante con el aumento de gravedad de la demencia, la pérdida de funcionalidad y el empeoramiento motor. Datos congruentes con publicaciones previas en las que se relaciona la apatía con la gravedad de la demencia y con importantes consecuencias a nivel funcional (López- Álvarez y Agüera- Ortiz, 2014).

Por la presencia de las asociaciones mencionadas anteriormente, hipotetizamos que la apatía podría ser un *marcador de gravedad* en la demencia; así, una demencia con presencia de apatía indicaría que estamos ante una enfermedad de mayor gravedad, la cual, evolucionará con una mayor pérdida funcional y más alteraciones motoras.



También, la presencia de apatía se asocia a menor presencia de irritabilidad y de ideas delirantes (correlaciona con estas variables de manera negativa). Este hallazgo explicaría como en estadios avanzados de la enfermedad donde la apatía es muy prevalente apenas se encuentran síntomas psicóticos (ideas delirantes).

A nivel de neuroimagen, la apatía se relaciona con mayor atrofia global y del hipocampo. Este SPCD es el único en nuestro estudio que correlaciona de manera positiva con la presencia de atrofia global y en el hipocampo en RMN cerebral, lo cual es congruente, ya que es el síntoma más común y el que claramente se agrava al avanzar la demencia (Agüera-Ortiz y cols., 2016).

Estos hallazgos sobre la apatía podrían indicar que es “el síntoma neuropsiquiátrico final de la demencia”, consecuencia del proceso neurodegenerativo. Es decir, sería el síntoma principal que podríamos observar de un cerebro muy dañado. Otra posible explicación de la preponderancia de apatía en estadios graves, y siguiendo líneas de publicaciones previas, sería que el aumento de apatía en estadios avanzados es el reflejo de la dificultad por parte del paciente de poder expresar otro tipo de SPCD (Lyketsos y cols., 2002; Vliet y cols., 2012). Esta idea enlaza y es plausible con el hecho de que la apatía puede ser medida sin la necesidad de que el paciente la comunique, pudiéndose obtener una medición fiable de la misma aún en estadios avanzados de la demencia.

Finalmente, referir que encontramos una fuerte correlación entre las escalas utilizadas en nuestro estudio para medir apatía: el ítem NPI apatía, APADDEM-NH total e Inventario Apatía, lo que refuerza que su medición en nuestra muestra se ha realizado adecuadamente.

### **Agitación y Agresividad**

Este SPCD es uno de los síntomas más prevalentes en nuestro estudio. Este dato apoya la literatura previa (Wetzels y cols., 2010; Steinberg y cols., 2008; Van der Linde y cols., 2016). En el estudio de Wetzels y cols. (2010) realizado con 290 pacientes institucionalizados con demencia moderada-grave, los cuales se siguieron durante un periodo de dos años, se apreció una prevalencia a nivel basal de 20,5% de este SPCD, así como una elevada persistencia e incidencia (lo que indica que se desarrolla frecuentemente durante el seguimiento en pacientes que no lo presentaban anteriormente) del mismo durante la evolución. Otros estudios también reportan la importante persistencia de este SPCD en el curso de la demencia (Zahodne y cols., 2015; Van der Linde y cols., 2016).

Encontramos unos valores medios para este ítem del NPI durante el periodo de seguimiento que oscilan entre 2,75 (en GDS 5) y 3,18 (en GDS 7).

Durante el seguimiento observamos que de los cuatro tipos de agitación propuestos por Cohen- Mansfield (1992), el único que no aumenta con la evolución de la demencia es la agitación verbal, en probable relación directa con la afectación del lenguaje en estadios más avanzados de la demencia. Los otros tipos de agitación aumentan conforme lo hace la gravedad de la demencia, alcanzando la significación estadística.

Este aumento de agresividad y agitación podría estar relacionado con el hecho de que pacientes con capacidades cognitivas mermadas, entre ellas la posibilidad de expresión verbal, tendrían que recurrir a formas más primarias (agresividad) de expresar el malestar psicológico ocasionado por otros SPCD. En este sentido, destacamos la relación encontrada previamente entre agresividad/agitación y cambios en la cognición y gravedad de la EA (Zahodne y cols., 2015).

En cuanto al género, no se identifican diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres hasta el último estadio de la demencia (GDS 7), en el cual, los hombres presentan más agitación.

En relación a otros SPCD, observamos en nuestro estudio que éste tiende a presentarse junto con síntomas depresivos, ansiedad, irritabilidad e ideas delirantes. Estos datos están en consonancia con la literatura previa en la que se encontró que los síntomas de agitación se correlacionan con el aumento de síntomas depresivos (Trzepacz y cols., 2013; Sennik y cols., 2016; Zahodne y cols., 2015), síntomas psicóticos y aumento de agresividad (López y cols., 2003; Trzepacz y cols., 2013; Sennik y cols., 2016).

Encontramos la existencia de una buena correlación entre escalas que miden este ítem del NPI y el inventario de Agitación de Cohen- Mansfield, lo que refuerza nuestros hallazgos.

### **Ansiedad**

Los valores medios obtenidos en el ítem NPI ansiedad en cada estadio durante los 99 meses de seguimiento fueron los siguientes: 1,71 en GDS 4, en GDS 5 se obtuvo un valor de 2,29, en GDS 6 y 7 se obtuvo un valor de 1,98.

En cuanto al patrón de evolución, se observa que la ansiedad tiende a aumentar hasta GDS 5 y posteriormente, se observa una disminución paulatina hasta el último estadio de la demencia. Este comportamiento se describe previamente en la literatura, (Starkstein y cols., 2007; Wetzels y cols., 2010; Van der Linde y cols., 2016). No obstante, en estudios de gran relevancia como el Cache County Study (Steinberg y cols., 2008) y otros, como el realizado por Brodaty y cols. (2015) encontraron que la ansiedad aumentaba durante el periodo de seguimiento. La diferencia existente entre estos hallazgos y los nuestros puede radicar en la gravedad de la muestra estudiada. Nuestro estudio sólo analiza pacientes con demencia moderada-grave, no teniendo en cuenta casos de demencia leve, como es el caso de los estudios anteriores.

En relación al sexo sólo existe significación estadística en el estadio GDS 6 (ansiedad mayor en mujeres), aunque gráficamente este SPCD es más notable en mujeres que en hombres.

Atendiendo a la relación con otros SPCD, apreciamos que los síntomas de ansiedad tienen un patrón similar a los síntomas depresivos, lo que podría indicar la presentación conjunta de ambos síntomas en pacientes con demencia moderada a grave. Tanaka y cols. (2015) exponen que la ansiedad y la depresión también tienden a comportarse de manera similar en EA de origen temprano. A diferencia de los síntomas depresivos, Saava y cols. (2009) y Van der Linde y cols. (2016) destacan que los síntomas de ansiedad son más persistentes en la evolución de la demencia. Esta afirmación es concordante con nuestros resultados, en los que observamos que los síntomas depresivos tienden a disminuir más rápidamente que los síntomas de ansiedad.

En los pacientes con demencia moderada-grave encontramos que la ansiedad tiende a presentarse junto con depresión, irritabilidad y agresividad/agitación. Estos resultados apoyan hallazgos previos en los que se encuentra asociación entre ansiedad y depresión, ansiedad y agitación/agresividad (Gallager y cols., 2011).

### **Conducta motriz anómala**

Los valores medios de este SPCD en el ítem NPI conducta motriz anómala, en los distintos estadios, durante el periodo de seguimiento son los siguientes: 1,45 en GDS 4, 4,18 en GDS 5, 2,09 en GDS 6 y 2,37 en GDS 7.

La conducta motriz anómala presenta prácticamente un aumento progresivo desde el estadio GDS 4 al GDS 7. Este hallazgo es congruente con los resultados obtenidos en estudios previos, en los que además, se señala que es uno de los SPCD (junto con apatía y agitación/agresividad) que más aumenta en el curso de la demencia (Eustace y cols., 2002; Aalten y cols., 2005; Keoring y cols., 2016).

Van der Linde y cols. (2016) en la revisión que realizan sobre el curso longitudinal de los SPCD destacan que además de prevalente, este SPCD es persistente en el curso de la demencia; hallazgo concordante con nuestros resultados. No obstante, Wetzels y cols. (2010) destacan un curso intermitente del mismo aunque muy incidente (refieren que la mitad de los pacientes con demencia moderada-grave lo desarrollan en algún momento de la evolución de la demencia).

En relación al sexo, no se hallan diferencias estadísticamente significativas, aunque el patrón de este síntoma es gráficamente diferente entre hombres y mujeres. Cipriani y cols. (2014) sí hallaron más prevalencia de este SPCD en hombres.

Atendiendo a la relación de este SPCD con el resto de síntomas psicológicos y conductuales durante el periodo de seguimiento, hallamos la existencia de asociación con agitación física agresiva, depresión y ansiedad. En estudios previos se encuentra también relación entre la conducta motriz anómala y otros SPCD, tales como irritabilidad, agitación, psicosis y ansiedad (Cipriani y cols., 2014; Koering y cols., 2016).

Con respecto a otras variables estudiadas en el nuestro trabajo, no encontramos asociación significativa entre las mismas y la conducta motora anómala; a diferencia del estudio de Rolland y cols. (2007) en el que se encuentra relación entre este SPCD y la pérdida de funcionalidad medida con el índice de Katz y la presencia de conducta motriz anómala. Esta disonancia en los resultados podría deberse a que la funcionalidad de nuestros pacientes ya se encuentra muy alterada desde el inicio de seguimiento.

### **Alteraciones del apetito**

Los valores medios obtenidos para este ítem en el NPI durante el periodo de evaluación en los diferentes estadios son: 2,24 en GDS 4, 1,87 en GDS 5, 1,86 en GDS 6 y 1,86 en GDS 7.

Se aprecia un aumento de este SPCD a partir de GDS 5. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de este síntoma y los diferentes

estadios de gravedad de la demencia a partir de GDS 5. No se obtiene significación entre GDS 4 y GDS 7, probablemente porque esta muestra se compone sólo de 2 pacientes.

La evolución de este SPCD concuerda con la literatura previa. Se describe aumento de la presencia de alteraciones en la alimentación a medida que aumenta la gravedad de la demencia (Grundman y cols., 1996; Young y Greenwood, 2001; Cipriani y cols., 2016).

En relación al sexo destacar que existen diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres a partir de GDS 5, apreciándose mayor presencia de este SPCD en mujeres.

### **SPCD que no varían al aumentar la gravedad de la demencia**

#### **Irritabilidad**

Los valores medios del ítem NPI irritabilidad, durante el periodo de seguimiento en los diferentes estadios de la demencia estudiados, son los siguientes: 2,39 en GDS 4, 2,74 en GDS 5, 2,47 en GDS 6 y 2,41 en GDS 7.

Aunque el valor de este SPCD se mantenga prácticamente igual en los pacientes de nuestra muestra en GDS 4 y en GDS 7, el comportamiento de este SPCD no es estático durante el periodo de evolución estudiado. Se observa un aumento en la gravedad de este síntoma en el estadio GDS 5, que se mantiene en GDS 6, para posteriormente descender en GDS 7 (alcanzando niveles similares a los de GDS 4). Sólo se alcanza significación estadística entre los valores medios de GDS 4 y GDS 6.

En la literatura se describe un patrón diferente al encontrado en nuestro estudio. En la revisión realizada por Van der Linde y cols. (2016) encuentran un aumento de este SPCD durante el curso de la demencia (este síntoma es englobado para su análisis dentro del *factor hiperactividad* junto con la conducta motriz anómala y la agitación/agresividad). También encuentran aumento de este síntoma Wetzels y cols. (2010) que realizan un estudio muy parecido al nuestro (pacientes con demencia moderada-grave, institucionalizados, usan mismos instrumentos de medida [miden los SPCD con el NPI]); y Steinberg y cols. (2008) que estudian una muestra formada principalmente por pacientes con demencia leve.

En cuanto al género, sólo se aprecien diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en el estadio GDS 6.

En hombres el aumento de los valores medios de la variable que mide irritabilidad coincide con aumento de los valores medios de la variable que mide síntomas depresivos. En las mujeres el aumento de los valores medios de la variable que mide irritabilidad coincide con un aumento de los valores medios de la variable que mide síntomas de ansiedad. Se podría decir que la irritabilidad en estadios moderado-graves de la demencia se asocia a depresión en el caso de los hombres y a ansiedad en el caso de las mujeres

En el estudio de correlaciones encontramos asociación moderada entre irritabilidad, depresión, ansiedad y agitación, lo que podría indicar concurrencia de estos SPCD como se ha descrito en algunos estudios (Savva y cols., 2009; Van der Linde y cols., 2016).

## **SPCD que disminuyen al aumentar la gravedad de la demencia**

### **Ideas Delirantes**

Durante el periodo de seguimiento los valores medios obtenidos en el ítem NPI ideas delirantes en los distintos estadios son los siguientes: 1,28 en GDS 4, 1,36 en GDS 5, 1,10 en GDS 6 y 0,33 en GDS 7.

En nuestro estudio, este síntoma tiende a disminuir a partir del estadio GDS 5. Este hallazgo entra en disonancia con la literatura previa. No obstante, encontramos controversia respecto a la evolución de este SPCD:

- López y cols. (2003) evaluaron la prevalencia de este SPCD en relación a la gravedad de la demencia. Encontraron que la prevalencia era mayor en estadios más graves.
- Aalten y cols. (2005) encontraron que las ideas delirantes eran mayores en estadios moderados de la demencia. En nuestro estudio también observamos una prevalencia mayor en estadios moderados (GDS 5) y menor en estadios más graves.
- Steinberg y cols. (2008) encontraron un aumento en la prevalencia de este SPCD durante el periodo de estudio.
- Savva y cols. (2009) encontraron que los síntomas psicóticos fueron persistentes; siendo los delirios más persistentes que las alucinaciones. Asocian la presencia de sintomatología psicótica a la presencia de mayor gravedad de la demencia.

- Wetzels y cols. (2010) encontraron en su estudio que las alucinaciones y las ideas delirantes eran unos de los síntomas menos frecuentes en su muestra (de características similares a la nuestra) y además, estos síntomas disminuían durante el seguimiento.
- Vilalta- Franch y cols. (2013) estudiaron durante un periodo de 24 meses a 491 pacientes con demencia leve-moderada procedentes de ámbito ambulatorio; éstos encontraron una persistencia de los delirios pero no de las alucinaciones. En este trabajo se investigaba la prevalencia e incidencia de los síntomas psicóticos; así como, los factores de riesgos y la mortalidad de los pacientes con demencia leve-moderada que presentaban síntomas psicóticos en comparación con los pacientes sin síntomas psicóticos. Los síntomas psicóticos se midieron con el NPI.
- Zahodne y cols. (2015) estudiaron, durante un periodo de 6 años a 517 pacientes con demencia leve procedentes del *The Predictors Study*, la relación existente entre el estado cognitivo, la dependencia del sujeto, la presencia de psicosis, depresión, agitación y agresividad. Encontraron que la psicosis es un SPCD común a nivel basal que tiende a disminuir durante la evolución de la demencia, mostrando una persistencia media entre la observada entre la agitación (más persistente) y la depresión (menos persistente). Este hallazgo es congruente con nuestro estudio. Destacan que el aumento en de las ideas delirantes y la desinhibición se produce durante el primer año de seguimiento y no posteriormente.
- En el estudio de Brodaty y cols. (2015) se aprecia un aumento de los síntomas psicóticos durante los 36 meses de seguimiento. Este estudio se lleva a cabo con 514 pacientes ambulatorios que participan en el *PRIME study* (Australia), teniendo el 85,4% de la muestra una demencia leve (CDR 0,5 y 1).

La diferencia de prevalencia y evolución de este síntoma respecto a la literatura previa la podemos encontrar en las características particulares de nuestra muestra (muestra clínica versus poblacional, sujetos de edad más avanzada, con demencia más grave, mayor prevalencia de apatía) y en la utilización de diferentes instrumentos de medida, (por ej.: el estudio de Savva utiliza para medir los SPCD el GMS y no el NPI).

Pensamos que nuestros hallazgos pueden completar la información existente sobre el comportamiento de éste síntoma.

No apreciamos diferencias significativas de estos valores en relación al género.

Encontramos correlación entre la presencia de ideas delirantes y otros SPCD como: síntomas de depresión, agitación y agresividad. Estos hallazgos replican los resultados de estudios previos (López y cols., 2003; Mizrahi y cols., 2006).

### Alucinaciones

En la evolución encontramos que los niveles medios de este SPCD en los distintos estadios no supera el valor de 1; así en GDS 4 se obtiene una puntuación en este ítem de 0,75, en GDS 5 de 0,72, en GDS 6 de 0,68 y de 0,50 en GDS 7. Este resultado quiere decir que hay muchos pacientes en los que el síntoma no está presente y por eso, la media aritmética podría no exceder de 1 punto. No obstante, algunos estudios especifican que una puntuación mayor de 0 en éste SPCD ya se considera clínicamente relevante (Rush y cols., 2000). Estos hallazgos son concordantes con la bibliografía existente en la que se refiere que la prevalencia de este SPCD es mayor en estadios de gravedad moderada, estando casi ausente en estadios graves (Aalten y cols., 2005; Steinberg y cols., 2008; Tanaka y cols., 2015).

No se aprecian diferencias significativas entre sexos.

No se aprecia asociación específica de este síntoma con otro SPCD.

En general, en nuestro estudio observamos una relación entre el aumento de la gravedad de la demencia, el aumento de la prevalencia de apatía y la disminución de la clínica psicótica. Esto podría indicar que la clínica psicótica *se apaga* conforme aumenta la gravedad de la demencia a favor de un importante aumento de la clínica de apatía, o que no estamos siendo capaces de medir esta clínica en pacientes con demencia grave y por lo tanto más deteriorados cognitivamente (y con mayor dificultad de expresión), con los instrumentos estandarizados existentes en la actualidad para medir estos SPCD.

### Síntomas depresivos

Los valores medios obtenidos en este ítem del NPI, a lo largo del seguimiento en los diferentes estadios fueron: 1,99 en GDS 4, 1,90 en GDS 5, 1,34 en GDS 6 y 0,98 en GDS 7. Este síntoma también se midió con la escala de depresión de Cornell, obteniéndose unos valores medios, durante el periodo de seguimiento, que oscilaban entre 5,99 y 6,88.



Observamos una escasa modificación de la prevalencia de este SPCD hasta llegar al estadio GDS 6, donde se produce una disminución significativa ( $p=0,031$ ) en la prevalencia del mismo hasta GDS 7. Estos datos apoyan los hallazgos previos que van a favor de la disminución de los síntomas depresivos conforme evoluciona la EA (Lyketsos y cols., 2000; López y cols., 2003; Spalletta y cols., 2010; Wetzels y cols., 2010; Van Vliet y cols., 2012; Tanaka y cols., 2015; Zahodne y cols., 2015; Brodaty y cols., 2015; Borza y cols., 2015). Aaltaen y cols. (2005) y Van Vliet y cols. (2012) hipotetizan que la disminución de la clínica depresiva durante la evolución de la EA puede relacionarse con una pérdida de la capacidad de los pacientes para comunicar esta sintomatología. Stienberg y cols. (2008) publicaron que los síntomas depresivos aumentaban con la evolución de la demencia, si bien, su estudio se realizó con una muestra de casos incidentes de EA, es decir, en fases más leves de la enfermedad.

Destacamos el trabajo de Borza y cols. (2015) que estudiaron la evolución de los síntomas depresivos (medidos con CSDD) en 1.158 pacientes institucionalizados en residencias de Noruega. El periodo de estudio abarcó 74 meses (se realizan un total de cinco valoraciones: al inicio, a los 12, 31, 53 y 71 meses). El 66,3% de los pacientes presentaba demencia leve-moderada (CDR 1 y 2) y el 33,6% presentaba demencia grave (CDR 3). Encontraron que, como en la literatura previa, durante el tiempo de evolución aumenta la gravedad de la demencia y disminuyen los síntomas depresivos. En este trabajo también se realizó un análisis de cada ítem del CSDD y ajustando los resultados obtenidos en cada ítem en relación a la gravedad de la demencia, se concluyó tras el mismo, que era complicado saber si el aumento de la irritabilidad, agitación o pérdida de peso observados en los pacientes con depresión y demencia, eran secundarios a la clínica depresiva (es decir, si la presencia de estos síntomas sería una manera de medir de forma indirecta la depresión en pacientes con demencia).

En relación al sexo, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, salvo en el estadio GDS 6 ( $p<0,050$ ). Sin embargo, la evolución de este síntoma es diferente en ambos sexos. Esta sutil diferencia entre la prevalencia de síntomas depresivos entre hombres y mujeres ha sido reflejada en estudios previos (Spalletta y cols., 2010).

En el estudio de correlaciones múltiples apreciamos una asociación entre los síntomas depresivos y los síntomas de ansiedad, así como un comportamiento parecido en

relación al sexo. Estos datos podrían indicar una presentación conjunta en pacientes con demencia moderada a grave.

También apreciamos que la depresión medida a través de la escala de Cornell y del ítem NPI depresión, no correlaciona de forma significativa con la apatía medida con APADEM-NH, ni la variable ítem NPI apatía. Interpretamos este resultado como una ausencia de asociación significativa entre apatía y depresión en demencia moderada-grave; lo que refuerza la idea de que en estas fases, apatía y depresión, son dos constructos diferenciados.

Como es de esperar, existe una correlación entre el ítem NPI depresión y la escala de Cornell.

### **Euforia**

Es el síntoma menos prevalente en nuestra muestra; datos que concuerdan con estudios previos (Aalten y cols., 2005; Ruy y cols., 2005; Steinberg y cols., 2008; Savva y cols., 2009; Wetzels y cols., 2010; Spalleta y cols., 2010; Wetzels y cols., 2010; Tanaka y cols., 2015; Brodaty y cols., 2015).

Los valores medios obtenidos para este SPCD en el ítem NPI euforia fueron bajos; obteniéndose la siguiente puntuación en los diferentes estadios: 0,47 en GDS 4, 0,24 en GDS 5, 0,16 en GDS 6 y 0,29 en GDS 7.

No se aprecian diferencias significativas en relación al sexo de los pacientes.

Resulta congruente que en una muestra, como la nuestra, en la que exista elevada prevalencia de apatía, la prevalencia de euforia se mínima.

### **Desinhibición**

Los valores medios obtenidos en el ítem NPI desinhibición, durante el seguimiento, en los diferentes estadios estudiados son los siguientes: 0,98 en GDS 4, 1,16 en GDS 5, 0,97 en GDS 6 y 0,56 en GDS 7. No se aprecian diferencias significativas en los valores medios de desinhibición en los distintos estadios. Estos resultados son congruentes con los obtenidos por Wetzels y cols. (2010) que apreciaron una disminución de este SPCD durante los 24 meses que duró su estudio formado por una muestra de pacientes con demencia moderada-severa. No obstante, Steinberg y cols. (2008) encuentran un aumento en la prevalencia de este SPCD (estudian población con demencia menos grave).

No se aprecian diferencias significativas en el comportamiento de este síntoma entre el grupo de mujeres y de hombres con demencia moderada-grave, salvo en el estadio GDS 5 ( $p<0,050$ ), donde los niveles de desinhibición son mayores en los hombres.

Como se comentaba en el apartado de euforia, parece congruente que en una muestra, como la nuestra, en la que existe una elevada prevalencia de apatía, la prevalencia de desinhibición sea pequeña.

### Alteraciones del sueño

Este SPCD se valoró con el ítem de alteraciones del sueño del NPI; obteniéndose los siguientes valores medios durante el periodo de seguimiento: 1,51 en GDS 4, 2,26 en GDS 5, 2,13 en GDS 6 y 1,72 en GDS 7.

En nuestro estudio se observa un aumento lento y paulatino de las alteraciones del sueño hasta GDS 6 ( $p<0,001$ ) para descender en el último estadio. La disminución de las alteraciones del sueño en el estadio GDS 7 no ha sido encontrada previamente en la literatura. Éstos resultados podrían proceder de un sesgo en la recogida de los datos referentes a las alteraciones del sueño, ya que sólo eran anotadas por los cuidadores de las unidades aquellas alteraciones del sueño *problemáticas*, no todas. Otra posible explicación de este hallazgo, podría ser el resultado del deterioro físico global. O bien, ser una consecuencia de la evolución del resto de SPCD (donde vemos que existe un predominio de apatía que junto con el deterioro global favorecería el encamamiento de los pacientes, junto a una, menor desinhibición e irritabilidad) y/o del tratamiento farmacológico.

En algunos estudios previos se aprecia un aumento de las alteraciones del sueño conforme aumenta la gravedad de la demencia (Cipriani y cols., 2015). Si bien, varios estudios concluyen que las alteraciones del sueño en pacientes con demencia son fluctuantes y poco duraderas en el tiempo (Wetzels y cols., 2010; Van der Linde y cols., 2016). Brodody y cols. (2015) no encuentran incremento de este SPCD durante la evolución de la demencia.

En relación al sexo, se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,050$ ) en el último estadio (GDS 7). En estudios previos se habla de una mayor prevalencia de las alteraciones del sueño en pacientes varones con demencia (Cipriani y cols., 2015).

En nuestro estudio no encontramos asociación entre este SPCD y otros, sin embargo, en estudios previos se ha hallado una asociación con síntomas depresivos, apatía, conducta motriz anómala, agresividad y desinhibición (Cipriani y cols., 2015).

### Discusión final del estudio longitudinal

Todos estos datos ponen de manifiesto la importancia de los SPCD en el curso de la demencia y como están presentes de forma sostenida durante la evolución de la enfermedad.

Aalten y cols. (2005) ponen de manifiesto que aunque los SPCD están presentes durante todo el proceso evolutivo, la severidad de cada uno de éstos no tiene por qué aumentar durante la evolución de la demencia. Este mismo resultado es observado en nuestro estudio, en el cual, la prevalencia de SPCD se mantiene sin cambios significativos durante el seguimiento (los valores del NPI total no oscilan, manteniéndose la puntuación del NPI total entre 20,23 y 24,39) y sin embargo, apreciamos cómo los diferentes SPCD aumentan o disminuyen de gravedad durante la evolución de la demencia. Por tanto, se pone de manifiesto que el curso de cada uno de ellos es diferente.

No obstante, Brodaty y cols. (2015) encontraron un incremento del resultado total del NPI durante el periodo de seguimiento de su estudio, que podría estar relacionado con la severidad de la demencia de la muestra de su estudio en comparación con la nuestra: CDR 0,5- 1 versus CDR 2 y 3.

En general, en la evolución de la demencia moderada-grave destacamos la existencia de pocos SPCD *clínicamente significativos*. Esta evolución es reportada por diversos estudios, como el de Wetzel y cols. (2010) quienes la atribuyen en parte al *efecto Hawthorne* (es una forma de reactividad psicológica por la que los sujetos de un experimento muestran una modificación en algún aspecto de su conducta como consecuencia del hecho de saber que están siendo estudiados).

La prevalencia de SPCD es mayor si consideramos, también, los síntomas psicológicos y conductuales leves (valor NPI entre 1 y 3).

Durante la evolución destaca la presencia de apatía, la cual, cobra un protagonismo esencial y que podría jugar un papel importante en la disminución de la prevalencia y/o manifestación de los demás SPCD.

En relación a estos hallazgos, pensamos que en el futuro estudios focalizados en el grupo de pacientes con demencia moderada-grave que desarrollan SPCD clínicamente significativos, podrían aportar más información sobre el conocimiento de los mismos.

Los resultados encontrados en nuestro estudio longitudinal podrían ser explicados desde diversos ángulos. Por una parte, estos hallazgos podrían poner de manifiesto que los instrumentos de medida de los SPCD que resultan validos en estadios más leves de la demencia pueden ser menos adecuados en los estadios más graves, salvo la APADEM. Aunque por el momento, no disponemos de otras herramientas de medida.

Otra hipótesis iría a favor de la existencia de un cambio en la patoplastia de los SPCD en estadios graves de la demencia, lo que dificultaría su identificación, diagnóstico y correcto tratamiento. A favor de esta hipótesis, encontramos tanto en los resultados de este estudio como en la literatura previa, datos que podrían apoyarla, como son:

- La disminución de la clínica depresiva, los síntomas de ansiedad y los síntomas psicóticos en estadios más graves de la demencia a favor del incremento de los síntomas de irritabilidad/agresividad y apatía (lo que podría hacernos pensar, de la existencia de una *sustitución* de una sintomatología por otra).
- El conocimiento de la existencia de una patoplastia característica en otras etapas de la vida (ej.: infancia) y/o en otros contextos (ej.: expresión de la psicopatología con diferentes matices en relación a la cultura del sujeto).
- Los SPCD pueden ser considerados como fenómenos diferentes a los síntomas de similares características que aparecen en las enfermedades psiquiátricas primarias y prueba de ello, es la diferente y, en general, mucho menor respuesta de los mismos a los tratamientos psicofarmacológicos convencionales.
- Una atenuación clínica con tratamientos usados habitualmente para otra indicación (ej.: disminución de la agitación en pacientes con EA que están en tratamiento con citalopram (Ownby, 2008) o con el tratamiento con paracetamol (Husebo y cols., 2011).

El tipo de diseño de este estudio no nos permite inclinarnos por una u otra hipótesis, siendo necesaria la realización de más estudios en esta línea para comprobar la repetición de estos hallazgos y la posible explicación de los mismos.

En resumen, y fuera la hipótesis correcta que fuese, el conocimiento del importante aumento de la apatía, de la conducta motora anómala, de la agitación y agresividad, de la

ansiedad y de las alteraciones del apetito, así como persistencia de la irritabilidad y la disminución del resto de SPCD durante la evolución de la demencia moderada-grave, podría tener implicaciones clínicas importantes en el futuro; tanto en el campo del diagnóstico, como del tratamiento (principalmente del abordaje farmacológico de los SPCD), como en ámbito de la atención (psicoeducación y soporte) brindada a los cuidadores de los pacientes con demencia.

Respecto al estudio de los SPCD en relación al sexo podemos resumir que:

- Existen algunas diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a la prevalencia de SPCD. Éstas se producen en los estadios graves de la enfermedad (GDS 6 y GDS 7) salvo en el caso de la desinhibición que se aprecian diferencias en GDS 5.
- Las diferencias significativas dependen de cada SPCD específico. Por lo tanto, encontramos que la agitación, la desinhibición, la irritabilidad y las alteraciones del sueño son mas prevalentes en hombres. Sin embargo, la presencia de alucinaciones, depresión, ansiedad, conducta motriz anómala y alteraciones del apetito se producen más frecuentemente y de manera significativa en mujeres.

Estos hallazgos se diferencian parcialmente y completan a los encontrados por Tschanz y cols. (2011) y Leoutsackos y cols. (2015) quienes referían un aumento de la gravedad de los SPCD en mujeres respecto a hombres.

Como se ha expuesto anteriormente y en relación a la singularidad de la evolución de cada SPCD, consideramos que la información aportada por el NPI podría no ser precisa en la valoración detallada de cada síntoma neuropsiquiátrico. La puntuación total del NPI se obtiene de la suma de los productos de la frecuencia por la gravedad de cada SPCD (10 versus 12 síntomas dependiendo del cuestionario NPI utilizado); obteniéndose con esta suma de puntuaciones una información general pero poco específica. Por lo anteriormente mencionado, proponemos el estudio ítem a ítem del NPI o el uso de escalas específicas que midan la gravedad de cada SPCD.

## **EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES QUE MIDEN MOTRICIDAD, FUNCIONALIDAD Y CALIDAD DE VIDA**

### **Motricidad según la escala SCOPA- motor**

Los valores medios del SCOPA-motor oscilan en nuestra muestra, durante el tiempo de seguimiento, entre 6,68-17,96 sobre 63,00.

Es de destacar que esta variable evoluciona de manera similar a la apatía. Es decir, a medida que empeora la apatía empeora la motricidad. Existe un aumento casi exponencial de las alteraciones motoras a partir de GDS 5, existiendo diferencias significativas en los valores medios obtenidos en el SCOPA-motor por los pacientes de nuestra muestra durante el seguimiento (salvo entre los estadios GDS 4 y GDS 7 que podría deberse al reducido número de sujetos de la muestra que evolucionan desde el estadio 4 al 7). Kluger y cols. (1997) describieron un patrón de empeoramiento motor en pacientes con EA en comparación con pacientes mayores sanos y pacientes mayores con deterioro cognitivo.

### **Funcionalidad según el Índice de Katz**

Se observa un aumento del grado de dependencia de los pacientes conforme aumenta la gravedad de la demencia. Este hallazgo concuerda con resultados de investigaciones previas (Scarmeas y cols., 2005). En el estadio GDS 4 la dependencia es moderada y se produce un ascenso paulatino, aunque más pronunciado entre GDS 5 y GDS 6, hasta llegar a la dependencia grave en GDS 7. Existen diferencias significativas en los valores medios obtenidos en este índice entre los diferentes estadios, salvo entre GDS 4 y GDS 7 que está en relación con el número de pacientes, sólo tres, que pasan del estadio GDS 4 al estadio GDS 7 durante el periodo de seguimiento.

Encontramos una asociación lógica entre la disminución de la capacidad de los pacientes para la realización de actividades habituales de la vida diaria y la gravedad de la demencia. También se aprecia una relación entre el aumento de la pérdida de funcionalidad y el aumento de presencia de apatía y de empeoramiento motriz (que como destacamos anteriormente, ésta empeora a medida que aumenta la apatía).

Es importante señalar que el 73% de los pacientes de nuestra muestra proceden de ámbito residencial, por lo que los valores encontrados en el índice de Katz podrían ser mayores en nuestro estudio que en la población general.

### **Funcionalidad según el Índice de Lawton y Brody**

Los valores obtenidos en nuestra muestra son inferiores a 1,00 lo que indicaría una dependencia total de los pacientes con demencia moderada grave para la realización de actividades instrumentales de la vida diaria.

En nuestro estudio, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de esta variable, en los diferentes estadios de gravedad de la demencia. Esto podría ser debido a que los pacientes con estadio mayor o igual a GDS 4 se encuentran tan deteriorados, a nivel cognitivo, que no pueden llevar a cabo prácticamente ninguna de las actividades instrumentales.

### **Calidad de vida según la Escala QUALID**

Los valores medios de la escala QUALID en nuestra muestra oscilan entre 20,87-28,00 sobre 55,00.

Se observa una disminución paulatina y progresiva de la calidad de vida de los pacientes según aumenta la gravedad de la demencia, aunque sólo se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre los estadios GDS 5 y GDS 7 ( $p=0,043$ ). En estudios previos se observa una disminución de la calidad de vida en relación al aumento de los SPCD, los cuales son más frecuentes al aumentar la gravedad de la demencia (Mjørud y cols., 2014)

### **Calidad de vida según la Escala QoL-AD**

Los valores medios de la Escala QoL-AD en nuestra muestra, durante el tiempo de seguimiento, oscilan entre 30,25 y 26,44 sobre 52,00.

No existe prácticamente variación de los valores medios obtenidos con la escala QoL-AD en los pacientes con demencia moderada-grave durante el periodo de seguimiento. Esto es concordante con los trabajos realizados por Lyketsos y cols. (2003) y Tatsumi y



cols. (2009), en los que se valora la variación en los valores de QoL-AD durante la evolución de la demencia. En estos estudios se encontró que no existe una disminución significativa en de la CV al evaluar las respuestas dadas por los pacientes aunque sí en las respuestas emitidas por los cuidadores; relacionándose esta variación con la presencia de SPCD, concretamente con la presencia de síntomas afectivos y psicóticos. En nuestro trabajo sólo se valoran las respuestas, en este campo, emitidas por los cuidadores encontrándose existencia de correlación significativa entre la disminución de la calidad de vida y la apatía, pero no con síntomas psicóticos.

Existe correlación negativa entre QUALID y escala QoL-AD, como cabía esperar, puesto que ambas escalas miden calidad de vida pero puntúan de forma inversa. La existencia de detección de disminución de la calidad de vida con la escala QUALID y no con la escala QoL-AD está probablemente en relación con una menor sensibilidad de esta última escala en los estadios más avanzados de la demencia.

## ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

En nuestro estudio de pacientes con demencia moderada a grave, los hombres presentan más mortalidad que las mujeres. Este resultado apoya resultados previos (Tschanz y cols., 2011; Vilalta- Franch y cols., 2013). Si bien, en estos estudios se pone de manifiesto la existencia de controversia en este tema respecto a la bibliografía previa.

Se observa que la supervivencia varía de manera significativa entre los estadios GDS 5 y GDS 6 ( $p=0,040$ ). En GDS 4 y GDS 5 la probabilidad de supervivencia se sitúa próxima al 70%, disminuyendo ésta al 55% en estadios GDS 6 y GDS 7 (no existen diferencias significativas entre GDS 4 y GDS 5, ni tampoco entre GDS 6 y GDS 7). En este sentido, GDS 5 podría ser un estadio importante a la hora de estimar la supervivencia de los pacientes con demencia moderada-grave.

En cuanto a las variables médicas, sólo la HTA y el tabaquismo influyen en el estudio de la supervivencia de los pacientes:

- Los pacientes con demencia moderada-grave e HTA tienen una mayor supervivencia que los pacientes con demencia moderada-grave sin HTA ( $p=0,041$ ). Este hallazgo nos sorprende. Podría tratarse de un factor de confusión ya que las mujeres en nuestro estudio presentan más HTA pero también en este grupo existen menos antecedentes de tabaquismo; pudiendo sobrevivir más por la ausencia de este factor de riesgo (y no por la presencia de HTA). No obstante, en la literatura se encuentran propiedades antidemencia con determinados tratamientos antihipertensivos, como son, los calcioantagonistas (Peters y cols., 2015) y los ahorradores de potasio (Tzourio y cols., 2003; Tschanz y cols., 2013). En el futuro, se debería estudiar si éstos fármacos tienen algún efecto sobre la supervivencia en los pacientes con demencia. Asimismo, una reciente publicación procedente del *Institute for Memory Impairments and Neurological Disorders University of California* alerta del probable beneficio de mantener la presión sanguínea elevada en las personas mayores de 80 años; dado que ésta parece asociarse a menor declive cognitivo posterior. Además, los pacientes participantes en el estudio se encuentran correctamente tratados por los geriatras que los atienden en el CAFRS; lo que podría disminuir la influencia de este antecedente médico sobre la mortalidad de los pacientes.

- Los pacientes con demencia moderada-grave y antecedentes de tabaquismo tienen una supervivencia menor que los pacientes con demencia moderada-grave que no fuman ( $p=0,003$ ). El riesgo de mayor mortalidad asociado al tabaco (<http://www.who.int>) podría precipitar el desenlace de muerte en pacientes con EA, al igual que ocurre con el resto de personas.

Atendiendo a los antecedentes psiquiátricos, no existe relación entre los mismos y la supervivencia de los pacientes con demencia moderada-grave. En la literatura no se han encontrado datos que vayan en contra de este resultado.

Respecto a las variables psicopatológicas, la única que se relaciona con la supervivencia son las conductas motoras anómalas. Se aprecia un aumento de la supervivencia en pacientes con mayor puntuación en el ítem NPI conducta motora anómala. Este hallazgo no se repite con ningún otro SPCD. En la literatura previa se señala una disminución de la supervivencia ligada a la existencia de cualquier SPCD (Tschanz y cols., 2011; Cerejeira y cols., 2012; Peters y cols., 2015).

El aumento de la supervivencia que encontramos en los pacientes con demencia moderada-grave, de nuestra muestra, que presentan alteración en la conducta motriz podría ser debida a que, posiblemente, la expresión de ésta es más probable en pacientes con mejor estado general. En algunos estudios se aprecia un mejor estado general en pacientes que presentan este SPCD, relacionando este hecho con la posibilidad de que estos pacientes se encuentren menos graves (pudiendo presentar más movilidad) o que el propio aumento de movilidad, al disminuir el sedentarismo, favorezca la disminución del riesgo a nivel cardiovascular (Bowen y cols., 1996; Rolland y cols., 2007).

Nuestro estudio apoya los hallazgos de trabajos previos donde no se relaciona la presencia de síntomas psicóticos con la mortalidad de los pacientes con demencia (Martin y cols., 2005; Leoutsakos y cols., 2015) que contrasta con estudios que sí encuentran esta relación (Tschanz y cols., 2011; Vilalta- Franch y cols., 2013; Koering y cols., 2016). Si bien, en nuestra muestra la prevalencia de psicosis es baja, lo que podría conllevar no encontrar significación. Sería necesario ampliar la investigación en este sentido.

En nuestro estudio no se halla relación entre la apatía y la supervivencia. No obstante, Peters y cols., (2015) con datos procedentes del *The Cache County Dementia Progression Study*, encontraron que la psicosis, la agitación/agresividad y cualquier SPCD clínicamente significativo se asociaba a una muerte más temprana.

Tras la realización del estudio multivalente sobre los factores que pueden afectar a la supervivencia, encontramos que la edad de los pacientes, antecedentes de tabaquismo e HTA, la funcionalidad y la presencia de conducta motriz anómala se relacionan de manera independiente con la mortalidad de los sujetos con la demencia moderada-grave. Después de este análisis la variable “sexo” pierde valor pronóstico sobre la supervivencia de estos pacientes.

## DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Entre las principales debilidades del estudio se incluyen:

Un factor limitante a la hora de poder extrapolar los resultados del estudio tiene que ver con el *setting*, el ámbito de actuación, donde el proceso de evaluación tuvo lugar. En la evaluación de todo proceso médico tiene sentido el conocer y valorar las limitaciones del ámbito de actuación, ya que no es lo mismo un estudio naturalístico con elección de personas al azar de entre una muestra poblacional, de donde se obtendrán unos datos más generalizables al total de la población con ese problema, que una muestra clínica de pacientes ambulatorios o una muestra de pacientes en un ámbito residencial escogido. El grupo de pacientes evaluados, en este estudio compartía una importante característica común: la gravedad referida de su proceso neurodegenerativo. Además, el 73,9% de los pacientes residían en el CAFRS, lo que supone que del global de pacientes con demencia, el estudio ha incluido principalmente a pacientes con una gravedad lo suficientemente importante como para ingresar en un régimen residencial. Añadir, que la presencia de SPCD (como se mencionó en la introducción) es un factor para la precoz institucionalización del paciente (es decir, nuestra muestra con respecto a una muestra equiparable a nivel cognitivo y con los mismos valores en la gradación GDS, pudiera estar constituida por individuos con un perfil de SPCD diferente o al menos una mayor presencia de SPCD disruptivos y/o que causen mayor sobrecarga al cuidador).

Posible afectación de la fiabilidad interobservador (cuatro profesionales pudieron valorar al mismo paciente a lo largo del proceso de recogida de datos que duró varios años). Sin embargo, se trataba de profesionales altamente especializados en la evaluación y manejo de los síntomas conductuales de la demencia. Asimismo, se utilizaron instrumentos estandarizados y con alta fiabilidad interobservador.

A lo largo del tiempo, la información obtenida de un paciente, no siempre procedía del mismo informador. Ésto podría llevar a diferencias en la valoración de aquellos ítems que se cumplimentaban con la información procedente éstos.

No disponemos de datos acerca de la aparición y persistencia de SPCD de los pacientes antes de ingresar en el Centro, es decir, en los estadios previos menos graves (<GDS 4); por lo tanto, no disponemos de información de la evolución completa de los SPCD en la demencia de los pacientes estudiados.

No disponemos de datos del tratamiento farmacológico que realizaban los pacientes de nuestra muestra, no teniendo acceso a información de posibles efectos adversos o beneficiosos de la medicación, ni tampoco de la asociación de los mismos con los diferentes SPCD, ni con la probabilidad de supervivencia de los pacientes estudiados. Esta limitación es debida a que los médicos que trataban a los pacientes y los médicos que recogían la información para el estudio de investigación no eran los mismos y éstos últimos, sólo tenían derecho desde el punto de vista legal, según lo estipulado en el consentimiento informado, a acceder a la información detallada en los *protocolos de investigación de recogida de datos*, no habiéndose incluido esta variable en el diseño inicial de los mismos. Sin embargo, sabemos que la eficacia de los tratamientos farmacológicos de los SPCD es limitada, por lo que estimamos que su influencia en el estudio no fue relevante en cuanto a su historia natural, aunque no podemos excluir este efecto que no fue posible valorar.

Finalmente, cabe reseñar que nuestro estudio no estaba sólo compuesto por pacientes con enfermedad de EA, si bien, la proporción de los mismo era elevada (aproximadamente un 70%) y refleja la proporción general de enfermedades causantes de demencia. Nuestro estudio y sus hallazgos están dirigidos investigar el patrón de comportamiento en pacientes con demencia -con la importante proporción de Enfermedad de Alzheimer- y así se ha expuesto.

Entre las principales fortalezas destacamos:

Se diseñó un estudio de pacientes con demencia en estadios moderados- graves, población poco estudiada hasta la fecha en estudios previos.

Tras el exhaustivo proceso diagnóstico y la evolución de los pacientes durante el tiempo de estudio (donde se constataba el empeoramiento cognitivo, motor y funcional), existe una importante certeza de que todos los participantes en el estudio estaban afectados por un síndrome demencial, sea cual sea su origen.

Se realizó un periodo de seguimiento amplio que abarcó 99 meses con evaluaciones periódicas cada 6 meses.

El tamaño de nuestra muestra es considerable, ya que incluye 317 pacientes.

Nuestro estudio exhaustivo de la evolución de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia se realizó mediante los instrumentos estandarizados más consagrados en la clínica y la investigación.

Se realizó una evaluación muy extensa de los SCPD clave, esto es, de apatía (medida con APADEM-NH y NPI), de depresión (medida con la escala de depresión de Cornell y NPI) y de agitación y agresividad (medidos con el inventario de agitación de Cohen-Mansfield y NPI).

Se utilizaron pruebas de neuroimagen seriadas durante el seguimiento para valoración de los cambios que se producen durante el mismo.

El equipo que se encargó de aplicar los test no formaba parte del equipo clínico que atendió a los pacientes, por lo tanto, la información que se recogió no se vio contaminada por información del paciente procedente de distintos profesionales y familiares, ni por la suya propia entre exploración y exploración.

Ningún miembro del equipo que se encargó de aplicar los test es autor material de esta tesis doctoral, por lo que no existe la posibilidad de un sesgo de conveniencia, aún involuntario, para favorecer determinadas hipótesis.

Los evaluadores eran psiquiatras con formación específica en psicogeriatría y demencias, neurólogos con formación en neuropsiquiatría y psicólogos con formación homologada en neuropsicología.

## IMPLICACIONES EN INVESTIGACIÓN Y EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En conclusión, los datos que presentamos tienen una buena concordancia con la literatura en general, poniendo de manifiesto la importancia de la presencia de los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia y el curso heterogéneo de los mismos.

De la realización de este trabajo podemos obtener información útil desde el punto de vista clínico, así como desde el punto de vista de la investigación.

A nivel clínico, la importante prevalencia de apatía conforme evoluciona la enfermedad y la disminución de la clínica depresiva, hace replantearse varios aspectos en nuestra práctica clínica diaria:

- Necesidad de tener en cuenta la alta prevalencia de apatía y su diagnóstico diferencial con la depresión.
- Cuestionamiento de la necesidad de una elevada utilización de antidepresivos en este tipo de población. Como sabemos, un número importante de pacientes con demencia se encuentran en tratamiento con antidepresivos, siendo testigos en nuestro día a día de la ineficacia, en gran medida, de los mismos en la población con demencia avanzada, al contrario de lo que ocurre en estadios más leves. Esto podría ser debido a que en realidad, estos pacientes no sufren depresión sino apatía; una condición que no mejora con el tratamiento antidepresivo.
- Necesidad de incrementar la investigación en el desarrollo de tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, efectivos para combatir la apatía, como SPCD especialmente prevalente y relevante a partir de estadios moderados.
- Además, este hallazgo permitirá una información mas detallada a familiares (en muchas ocasiones cuidadores principales de los pacientes), sobre el curso de la enfermedad, ayudando a la comprensión de esta *desgastante* patología y ajustando expectativas respecto al tratamiento actual. Creemos que esto podría disminuir, en parte, la sobrecarga de los familiares y permitiría una mejor planificación a éstos, de los cuidados ofrecidos a los pacientes en las últimas etapas de la enfermedad.



Como se expone en el trabajo, a partir de GDS 5 y GDS 6, se produce un viraje en la mayoría de los SPCD. Este dato, hace replantearse la necesidad de una reevaluación concienzuda del tratamiento a partir de estas etapas:

- El clínico ha de cuestionarse en cada consulta la necesidad de mantener tratamientos que en etapas previas eran útiles. Asimismo, ha de pensar en la conveniencia de disminuir o suspender el tratamiento farmacológico para los SPCD a partir de estas etapas, el cual, podría estar ocasionando más efectos adversos (sobre todo aquellos fármacos con efecto anticolinérgico) que beneficiosos.
- Se han de plantear, fomentar e investigar los abordajes no farmacológicos en estos estadios de gravedad.

Asimismo y como se expuso durante la discusión, debemos destacar que el valor total de la escala NPI no es de utilidad para la correcta valoración de los pacientes con SPCD. Esto es debido a que un mismo valor del NPI, de un mismo paciente en diferentes etapas de la evolución de la demencia, puede estar originado por síntomas muy diferentes que podrían requerir abordajes terapéuticos diferentes. Desde este punto de vista y para una correcta caracterización de los SPCD que presenta el paciente en cada estadio de la demencia, así como para la realización de una investigación más precisa en este ámbito, aconsejamos la utilización de escalas específicas para cada SPCD o el estudio de ítem a ítem del NPI.

Por la información expuesta en este trabajo, en relación a la evolución de los distintos SPCD, y por la información existente en la literatura previa (algunos patrones evolutivos de síntomas psicológicos y conductuales tienen gran similitud); sería de utilidad en los estudios de investigación la agrupación de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia en clústers afines.

Esta división podría facilitar la comprensión de los patrones evolutivos de los mismos, ayudando a la identificación de mecanismos etiopatogénicos y el estudio de tratamientos farmacológicos efectivos (Hope y cols.,1997; Garre- Olmo y cols., 2010; Lyketsos y cols., 2011). También, esta división de los SPCD facilitaría la evaluación de la eficacia de los mismos en la disminución de los SPCD, la disminución de la mortalidad (Peters y cols., 2015), la disminución de la velocidad de deterioro de los síntomas cognitivos (estudios previos sugieren que la intervención sobre SPCD puede retrasar el

deterioro cognitivo de pacientes con demencia) (Zahodne y cols., 2015), neurológicos, mejora de variables de funcionalidad y de calidad de vida.

A nivel de salud pública, los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia ocasionan un aumento considerable del gasto sanitario asociado, entre otros, al aumento de la institucionalización de estos pacientes y a las pérdidas indirectas ocasionadas por la sobrecarga de los cuidadores de los pacientes con demencia (Ferri y cols., 2005; Spalletta y cols., 2010). El conocimiento de la prevalencia y el patrón de comportamiento de éstos síntomas puede ayudar a la elaboración de planes de salud pública.

Por último, para completar el conocimiento del patrón evolutivo de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia sería de utilidad realizar estudios similares a éste con muestras procedentes de la comunidad

## ***VI. Conclusiones***

## CONCLUSIONES

1. Los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia moderada a grave siguen un curso heterogéneo.

2. Durante los estadios de la demencia moderada y grave, los distintos síntomas psicológicos y conductuales siguen patrones diferentes. Así los síntomas que:

-Tienden a agravarse a medida que evoluciona la enfermedad son: apatía, agitación y agresividad, ansiedad, conducta motriz anómala y alteraciones del apetito.

-Tiende a mantenerse estable la irritabilidad.

-Tienden a disminuir su gravedad son: ideas delirantes, alucinaciones, síntomas depresivos, desinhibición, euforia y alteraciones del sueño.

3. La apatía, a partir de estadios de gravedad moderados, cobra una clara y progresiva preeminencia sobre el resto de síntomas psicológicos y conductuales, y se hace más evidente conforme avanza la gravedad de la demencia.

4. Existe una importante disociación entre la evolución de los síntomas de depresivos, que tienden a disminuir durante la evolución de la demencia, y los síntomas de apatía, que tienden a aumentar.

5. Los estadios de gravedad de la demencia GDS 5 y GDS 6 suponen un punto de inflexión en el curso evolutivo de determinados síntomas psicológicos y conductuales, a partir de los cuales se produce un cambio en el curso previo de éstos que se mantendrá en los estadios mas graves de la demencia, observándose:

- Un aumento significativo de la apatía a partir del estadio GDS 5.

- Un leve aumento de las alteraciones del apetito y de la ansiedad a partir de GDS 5.

- Una disminución de la desinhibición y de las ideas delirantes a partir de GDS 5.

- Una disminución de los síntomas depresivos a partir de GDS 6.

6. Existe una asociación significativa entre la gravedad de la demencia, el estado cognitivo y la apatía; de modo que a medida que se agrava la demencia y empeora el estado cognitivo, aumenta la prevalencia de apatía.

7. No existe asociación entre la presencia de apatía y el resto de síntomas psicológicos y conductuales, salvo la presencia de ideas delirantes con la que existe una correlación negativa.

8. La apatía es el único síntoma neuropsiquiátrico de la demencia moderada a grave que correlaciona con atrofia cerebral global y atrofia en hipocampo medidas por RMN.

9. Las mujeres con demencia moderada a grave tienen un curso más lento de la enfermedad, alcanzando ésta una mayor gravedad final.

10. No se aparecían diferencias en cuanto a la gravedad de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia en relación al sexo, hasta estadios graves de la enfermedad (salvo en el caso de la desinhibición); apreciándose mayor severidad en el grupo de mujeres en los siguientes síntomas neuropsiquiátricos: alucinaciones, síntomas depresivos, irritabilidad, ansiedad y en la presencia de alteraciones del apetito. Por el contrario, en los hombres se aprecia una gravedad significativamente mayor en los síntomas de agitación y agresividad, desinhibición y en la presencia de alteraciones del sueño.

11. En la demencia moderada a grave, los hombres presentan una mayor mortalidad que las mujeres.

12. La edad, los antecedentes de tabaquismo e hipertensión, la presencia de alteraciones en la conducta motriz y la menor funcionalidad del paciente influyen de manera independiente sobre la supervivencia de los pacientes con demencia moderada-grave.

13. El único síntoma psicológico y conductual que influye en la supervivencia de los pacientes con demencia moderada a grave es la conducta motriz anómala de manera que su presencia aumenta la supervivencia. La presencia de los demás síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo la apatía, no afecta a la supervivencia de los pacientes en estos estadios avanzados.

## ***VII. Bibliografía***

## BIBLIOGRAFÍA

- Aalten, P., de Vugt, M.E., Jaspers, N., Jolles, J., y Verhey, F.R.J. (2005). The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two year longitudinal Maasbed study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 523-530.
- Aalten, P., Verhey, F. R., Boziki, M., Brugnolo, A., Bullock, R., Byrne, E. J., ... Rober, P. H. (2008). Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 5(1), 1-8.
- Agüera-Ortiz, L. F., Gil-Ruiz, N., Cruz-Orduña, I., Ramos-García, M.I., Osorio-Suárez, R. M., , Valentí-Soler, M., y Martínez-Martín. P. (2010). Creación de una escala de medición de la apatía en pacientes con demencia tipo Alzheimer institucionalizados: la escala APADEM-NH-66. *Psicogeriatría*, 2(4), 207-219.
- Agüera-Ortiz, L. F., Gil-Ruiz, N., Cruz-Orduña, I., Ramos-García, M.I., Osorio-Suárez, R. M., , Valentí-Soler, M., ... Martínez-Martín. P. (February, 2015). A Novel Rating Scale for the Measurement of Apathy in Institutionalized Persons with Dementia: The APADEM-NH. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 23(2), 149.159.
- Ahmed, R. M., Irish, M., Henning, E., Dermody, N., Bartley, L., Kiernan, M.C., ...Hodges, J. R. (March, 2016). Assessment of Eating Behavior Disturbance and Associated Neural Networks in Frontotemporal Dementia. *JAMA Neurology*, 73(3), 282-290. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4478.
- Albert, S.M., Del Castillo-Castaneda, C., Sano, M., Jacobs, D.M., Marder, K., Bell, K.,...Stern, Y. (1996).Quality of life in patientswithAlzheimer'sdisease as reportedbypatientproxies. *Journal of the American GeriatricsSociety*, 44,13, 42-7.
- Alexopoulos, G. S., Abrams, R.C., Young, R.C., y Shamoian, C.S. (1988). Cornell scale for depression in dementia. *Biological Psychiatry Journal*, 23(3), 271-284.
- Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV). Madrid: Masson; 1995.
- Bains, J., Birks, J. y Denning, T. (2002). Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 21(4). doi: 10.1002/14651858.
- Ballard, C., Waite, J. y Birks, J. (2006). Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. doi: 10.1002/14651858.
- Bandyopadhyay, T. K., Biswas, A., Roy, A., Guin, D. S., Gangopadhyay, G., Sarkhel, S., ... Senapati, A.K. (2014). Neuropsychiatric profiles in patients

- with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(3), 325-330.
- Barnes, L.L., Schneider, J.A., Boyle, P.A., Bienias, J.L., Bennett, D.A. (2006). Memory complaints are related to Alzheimer disease pathology in older persons. *Neurology*, 67, 1581-1585.
- Benedict, C., Cedernaes, J., Giedraitis, V., Nilsson, E.K., Hogenkamp, P.S., Vagesjo, E., ... Schiöth, H.B. (January, 2014). Acute sleep deprivation increases serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and S100 calcium binding protein B (S-100B) in healthy young men. *Sleep*, 37(1), 195-198. doi: 10.5665/sleep.3336.
- Benoit, M., Andrieu, S., Lechowski, L., Gillette-Guyonnet, S., Robert, P.H., Vellas, B., y REAL-FR group. (2008) Apathy and depression in Alzheimer's disease are associated with functional deficit and psychotropic prescription. *International journal of geriatric psychiatry*, 23(4), 409-414.
- Bergh, S., Engedal, K., Røen, I., ySelbæk, G. (October, 2011). The course of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia in Norwegian nursing homes. *International Psychogeriatrics*, 23(8), 1231-1239.
- Berrios, G. E. (1995). Enfermedad de Alzheimer: una historia conceptual. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 58, 150-165.
- Berthier, M. L., Dávila, G. (Octubre, 2010). Anticipando el futuro: diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en las fases predemencia y prodrómica. *Revista de Neurología*, 51(8), 449-450.
- Bianchetti, A., Scuratti, A., Zanetti, O., Binetti, G., Frisoni, G.B., Magni, E., y Trabucchi, M. (March/April, 1995). Predictors of mortality and institutionalization in Alzheimer disease patients 1 year after discharge from an Alzheimer dementia unit. *Dementia*, 6(2), 108-112.
- Bidzan, L., Pachalska, M., Grochmal-Bach, B., Bidzan, M., y Jastrzebowska, G. (November, 2014). Behavioral and psychological symptoms and the progression of dementia of the Alzheimer type in nursing home residents. *Medical Science Monitor*, 14(11), 559-567.
- Bombois, S., Derambure, P., Pasquier, F., y Monaca, C. (March, 2010). Sleep disorders in aging and dementia. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 14(3), 212-217.
- Borisovskaya, A., Pascualy, M., y Borson, S. (September, 2014). Cognitive and neuropsychiatric impairments in Alzheimer's disease: current treatment strategies. *Current Psychiatry Reports*. 16(9), 470. doi: 10.1007/s11920-014-0470-z.
- Borza, T., Engedal, K., Bergh, S., Barca, M. L., Benth, J.Š., y Selbæk, G. (April, 2015). The course of depressive symptoms as measured by the Cornell scale for depression in dementia over 74 months in 1158 nursing home residents. *Journal of Affective Disorders*, 1(175), 209-216. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.053.



- Bowen, J. D., Malter, A. D., Sheppard, L., Kukull, W. A., McCormick, W. C., Terri, L. y Larson, E. B. (August, 1996). Predictors of mortality in patients diagnosed with probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 47(2), 433-439.
- Braak, H., y Braak, E. (1998). Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *Journal Of Neural Transmission-Supplement*, 53, 127-140.
- Breitve, M. H., Hynninen, M.J., Brønnick, K., Chwiszczuk, L.J., Auestad, B. H., Aarsland, D., y Rongve, A. (January, 2016). A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 26 (8). doi: 10.1186/s13195-016-0171-4.
- Brodaty, H., Ames, D., Snowden, J., Woodward, M., Kirwan, J., Clarnette, R., ... Grossman, F. (February, 2003). A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(2), 134-143.
- Brodaty, H., y Burns, K. (July, 2012). Nonpharmacological management of apathy in dementia: a systematic review. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(7), 549-64.
- Brodaty, H., Connors, M. H., Xu, J., Woodward, M., Ames, D., y PRIME study group. (May, 2015). The course of neuropsychiatric symptoms in dementia: a 3-year longitudinal study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(5), 380-387.
- Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F. y Venneri, A. (September, 2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(9), 2455-2463. doi:10.1093/brain/awn151.
- Buiza, C., Navarro, A., Díaz-Orueta, U., González, M.F., Álabá, J., Arriola, E.,... , Yanguas, J.J. (Mayo/Junio, 2011). Evaluación breve del estado cognitivo de la demencia en estadios avanzados: resultados preliminares de la validación española del Severe Mini-Mental State Examination. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 46(3), 131-138.
- Bustin, J. (March/April, 2009). Atypical antipsychotics and CATIE-AD. Is this a turning point? *Vertex*, 20(84), 136-143.
- Camargos, E. F., Louzada, L. L., Quintas, J. L., Naves, J. O., Louzada, F.M., y Nobrega, O. T. (2014). Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1565-1574.
- Cardinali, D. P., Vigo, D. E., Olivar, N., Vidal, M. F., Furio AM, y Brusco, L. I. (2012). Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, 1(3), 280-291.
- Cerejeira, J., Lagarto, L., y Mukaetova-Ladinska, E. B. (May, 2012). *Behavioral and psychological symptoms of dementia. Frontiers in neurology*, 3(73). doi: 10.3389/fneur.2012.00073

- Cervilla, J. A., Rodríguez-Cano, T., y Gurpegui, M. (Octubre, 1995). Prevalencia de Conductas Agitadas en Ancianos. *Anales de Psiquiatría*, 11(1), 5-6.
- Chandra, V., Pandav, R., Dodge, H. H., Johnston, J. M., Belle, S. H., Dekosky, S. T. y Ganguli, M. (2001). Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology*, 57, 985–989.
- Cipriani, G., Lucetti, C., Nuti, A. y Danti, S. (June, 2014). Wandering and dementia. *Psychogeriatrics*, 14(2), 135-142.
- Cipriani, G., Lucetti, C., Danti, C., Danti, S., y Nuti, A. (March, 2015). Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics*, 15(1), 65–74
- Cohen-Mansfield, J., Marx, M.S., Rosenthal, A.S. (1989). A description of agitation in a nursing home. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 44(3), 77-84.
- Cohen-Mansfield, J., Werner, P., Marx, M. S. y Freedman, L. (May, 1991). Two studies of pacing in the nursing home. *The Journal of Gerontology*, 46(3), 77–83.
- Cohen-Mansfield, J., Marx, M. S., Dakheel-Ali, M., Regier, N. G., Thein, K., y Freedman, L. (August, 2010). Can agitated behavior of nursing home residents with dementia be prevented with the use of standardized stimuli? *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(8), 1459–1464.
- Cohen, G. D. (1998). Anxiety in Alzheimer's disease: Confusion and denial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(1), 1-4
- Conde-Sala, J. L., Garre-Olmo, J., Turró-Garriga, O., López-Pousa, S., y Vilalta-Franch J. (2009). Factors related to perceived quality of life in patients with alzheimer's disease: The patient's perception compared with that of caregivers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(6), 585-594.
- Conde-Sala, J. L., Garre-Olmo, J., Vilalta-Franch, J., Llinàs-Reglà, J., Turró-Garriga, O., Lozano-Gallego, M., ..., López-Pousa, S. (2013). Declive cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Seguimiento de más de tres años de una muestra de pacientes . *Revista de Neurología*, 56(12), 593-600.
- Cook, S.E., Miyahara, S., Bacanu, S.A., Perez-Madriñan, G., Lopez, O. L., Kaufer, D. I., y Sweet, R. A. (2003). (July/August, 2003). Psychotic symptoms in Alzheimer disease: evidence for subtypes. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(4), 406-413.
- Corey-Bloom, J., Anand, R., y Veatch, J. (1998). A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1, 55-65.
- Cortes, F., Nourhashemi, F., Guerin, O., Cantet, C., Gillette-Guyonnet, S., Andrieu, S., ... Vellas, B. (2008). Prognosis of Alzheimer's disease today: a two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR study. *Alzheimers & Dementia*, 4(1), 22–29.

- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., y Gornbein, J. (1999). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2314.
- Cummings, J.L., Mackell, J., y Kaufer, D. (January, 2008). Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimer's & Dementia*, 4(1), 49-60. doi: 10.1016/j.jalz.2007.10.011.
- David, R., Koulibaly, M., Benoit, M., Garcia, R., Caci, H., Darcourt, J., y Robert, P. (January, 2008). Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 110(1), 19-24. doi:10.1016/j.clineuro.2007.08.007.
- De Deyn, P. P., Carrasco, M. M., Deberdt, W., Jeandel, C., Hay, D. P., Feldman, P. D., ... Breier, A. (2004). Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 115-126.
- Desmidt, T., Hommet, C. y Camus, V. (September, 2016). Pharmacological treatments of behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease: role of acetylcholinesterase inhibitors and memantine. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 14(3), 300-306.
- Devanand, D. P., Jacobs, D. M., Tang, M.X., Del Castillo-Castaneda, C., Sano, M., Marder, K., ... Stern Y. (March, 1997). The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 54(3), 257-63.
- Di Carlo, A., Baldereschi, M., Amaducci, L., Lepore, V., Bracco, L., Maggi, S., ... Inzitari, D. (January, 2002). Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(1), 41-8.
- Dichter, G.S., Gibbs, D., y Smoski, M.J., (February, 2014). A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 1(172), 8-17. doi:10.1016/j.jad.2014.09.028.
- Dillon, C., Serrano, C. M., Castro, D., Leguizamón, P. P., Heisecke, S. L., y Taragano, F. E. (2013). Behavioral symptoms related to cognitive impairment. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1443-1455. doi: 10.2147/NDT.S47133
- Donaldson, C., Tarrier, N., y Burns, A. (April, 1998) Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(4), 248-256.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., DeKosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... , Scheltens, P. (August, 2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet. Neurology*, 6(8), 734-746.

- Emanuel, J. E., Lopez, O. L., Houck, P. R., Becker, J. T., Weamer, E. A., DeMichele-Sweet, M. A. A., ... Sweet, R. A. (2011). Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early Alzheimer disease in the cardiovascular health study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(2), 160-168.
- Erickson, K., Drevets, W., y Schulkin, J. (May, 2003). Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(3), 233-246.
- Eustace, A., Coen, R., Walsh, C., Cunningham, C.J., Walsh, J.B., Coakley, D., y Lawlor, B. A. (October, 2002). A longitudinal evaluation of behavioural and psychological symptoms of probable Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(10), 968-973.
- Farber, N. B., Rubin, E. H., Newcomer, J. W., Kinscherf, D. A., Miller, J. P., Morris, J. C., ... McKeel, D. W. (December, 2000). Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 57(12), 1165-1173.
- FDA Public Health Advisory. (2005) Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. Available at <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>
- Ferrero-Arias, J., Goñi-Imízcoz, M., González-Bernal, J., Lara-Ortega, F., da Silva-González, A. y Díez-López, M. (2011). The efficacy of non pharmacological treatment for dementia-related apathy. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 25(3), 213-219.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., ... Scazufca, M. (December, 2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366(9369), 2112-2117.
- Figueiro, M. G., Plitnick, B. A., Lok, A., Jones, G. E., Higgins, P., Hornick, T.R., y Rea, M. S. (2014). Tailored lighting intervention improves measures of sleep, depression, and agitation in persons with Alzheimer's disease and related dementia living in long-term care facilities. *Journal of Clinical Interventions in Aging*, 12(9), 1527-1537.
- Freund-Levi, Y., Bloniecki, V., Auestad, B., Tysen Bäckström, A.C., Lärksäter, M., y Aarsland, D. (2014). Galantamine versus risperidone for agitation in people with dementia: a randomized, twelve-week, single-center study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 38(3-4), 234-44.
- Furtado, M., y Katzman, M.A. (September, 2015). Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Research*, 30(229), 37-48.
- Gallagher, D., Coen, R., Kilroy, D., Belinski, B., Bruce, I., Coakley, D., y Walsh, B. (February, 2011). Prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(2), 166-172. doi: 10.1002/gps.2509.

- García-Portilla, M. P., Bascarán- Fernández, M. T., Sáiz- Martínez, M., Bousoño- García, M., Bobes- García, J. (2015). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Majadahonda: Cyesan.
- Garre-Olmo, J., Planas-Pujol, X., Lopez-Pousa, S., Weiner, M. F., Turon-Estrada A., Juvinya D., ... Vilalta-Franch, J. (2010). Cross-cultural adaptation and psychometric validation of a spanish version of the quality of life in late-stage dementia scale. *Qual Life Res*, 19(3), 445- 453.
- Gaugler, J. E., Hovater, M., Roth, D. L., Johnston, J.A., Kane, R.L., y Sarsour, K. (January, 2014). Depressive, Functional Status, and Neuropsychiatric Symptom Trajectories Before an Alzheimer's Disease Diagnosis. *Aging & Mental Health*, 18(1), 110-116. doi: 10.1080/13607863.2013.814100.
- Geda, Y. E., Schneider, L. S., Gitlin, L. N., Miller, D. S., Agüera-Ortiz, L. (2013). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Past progress and anticipation of the future. *Alzheimer's & Dementia*, 9(5) 602-608. doi: 10.1016/j.jalz.2012.12.001.
- Green, K. N., Billings, L.M., Roozendaal, B., McGaugh, J. L., y LaFerla, F. M. (August, 2006). Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 26(35), 9047-9056.
- Grundman, M., Corey-Bloom, J., Jernigan, T., Archibald, S., y Thal, M. L. (June, 1996). Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology*, 46(6), 1585-91.
- Grupe, D. W., y Nitschke, J. B. (July, 2013). Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 488-501. doi:10.1038/nrn3524.
- Guarnieri, B., Adorni, F., Musicco, M., Appollonio, I., Bonanni, E., Caffarra, P., ... Sorbi, E. (March, 2012). Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(1), 50-58.
- Guérin, O., Andrieu, S., Schneider, S. M., Cortes, F., Cantet, C., Gillette-Guyonnet, S., y Vellas, B. (April, 2009). Characteristics of Alzheimer's disease patients with a rapid weight loss during a six-year follow-up. *Clinical Nutrition*, 28(2), 141-6. doi: 10.1016/j.clnu.2009.01.014.
- Gulpers, B., Ramakers, I., Hamel, R., Köhler, S., Voshaar, R. O., y Verhey, F. (October, 2016). Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(10), 823-842.
- Harrell, L.E., Marson, D., Chatterjee, A., y Parrish, J.A. (Julio/Agosto/Septiembre, 2000). The Severe Mini-Mental State Examination: a new neuropsychologic instrument for the bedside assessment of severely impaired patients with Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 14(3), 168-175.

- Harvey, R. J., Ellison, D., Hardy, J., Hutton, M., Roques, P. K., Collinge, J., ... Rossor, M.N. (January, 1998). Chromosome 14 familial Alzheimer's disease: the clinical and neuropathological characteristics of a family with a leucine-serine (L250S) substitution at codon 250 of the presenilin 1 gene. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64(1), 44-49.
- Hashiguchi, M., Ohta, Y., Shimizu, M., Maruyama, J., y Mochizuki, M. (April, 2015). Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 10(1), 14. doi: 10.1186/s40780-015-0014-7.
- Hendrie, H. C., Ogunniyi, A., Hall, K. S., Baiyewu, O., Unverzagt, F. W., Gureje, O., ... Hui, S. L. (2001). Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*, 285(6), 739-747.
- Herrmann, N., Rabheru, K., Wang, J. y Binder, C. (2005). Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(6), 527-534.
- Herrmann, N., Lanctôt, K. L., Sambrook, R., Lesnikova, N., Hébert, R., McCracken, P., ... Nguyen, E. (2006). Contribution of neuropsychiatric symptoms to the cost of dementia care. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(10), 972-976.
- Herrmann, N., Cappell, J., Eryavec, G. M. y Lanctot, K. L. (2011). Changes in nursing burden following memantine for agitation and aggression in long-term care residents with moderate to severe Alzheimer's disease: an open-label pilot study. *CNS Drugs*, 25(5), 425-433.
- Herrmann, N., Rothenburg, L. S., Black, S. E., Ryan, M., Liu, B. A., Busto, U. E. & Lanctôt, K. L. (2008). Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response using dextroamphetamine challenge. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(3), 296-301.
- Holtzer, R., Scarmeas, N., Wegesin, D.J., Albert, M., Brandt, J., Dubois, B., ... Stern, Y. (December, 2005). Depressive symptoms in Alzheimer's disease: natural course and temporal relation to function and cognitive status. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(12), 2083-2089.
- Hope, T., Keene, J., Fairburn, C., McShane, R., y Jacoby R. (November, 1997). Behaviour changes in dementia. 2: Are there behavioural syndromes?. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(11), 1074-1078.
- Hope, T., Keene, J., McShane, R. H., Fairburn, C. G., Gedling, K. y Jacoby, R. (June, 2001). Wandering in dementia: a longitudinal study. *International Psychogeriatrics*, 13(2), 137-147.
- Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., ... Phillips, P. (March, 2012). Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 366(10), 893-903. doi: 10.1056/NEJMoal106668.

- Hu, X., Meiberth, D., Newport, B., y Jessen, F. (2015). Anatomical correlates of the neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 12(3), 266–277.
- Huang, Y., Potter, R., Sigurdson, W., Santacruz, A., Shih, S., Ju, Y. E., y Bateman, R. J. (January, 2012). Effects of age and amyloid deposition on Abeta dynamics in the human central nervous system. *Archives of Neurology*, 69(1), 51-58.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., y Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 140, 566-72.
- Husebo, B.S., Ballard, C., Sandvik, R., Nilsen, O. B., y Aarsland, D. (July, 2011). Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *The BMJ*, 15(343), d4065. doi: 10.1136/bmj.d4065.
- Huybrechts, K. F., Gerhard, T., Crystal, S., Olfson, M., Avorn, J., Levin, R., ..., Schneeweiss S. (February, 2012). Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotics drugs: population based cohort study. *British Medical Journal*, 23(344). doi: 10.1136/bmj.e977.
- International Psychogeriatric Association. URL: <http://www.ipa-online.org>.
- Ismail, Z., Nguyen, M. Q., Fischer, C. E., Schweizer, T. A., y Mulsant, B. H. (May, 2012). Neuroimaging of delusions in Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, 202(2), 89-95.
- Izak, S., y Eeg, T.R. (March, 2006). Basic anatomy and physiology of sleep. *American journal of electroneurodiagnostic technology*, 46(1): 18-38.
- James, S. P., y Mendelson, W. B. (June, 2004). The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(6), 752-755.
- Kales, H.C., Gitlin, L. N., y Lyketsos, C.G. (April, 2014). Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(4), 762-769.
- Kane, R. A., Kane, R. L. (1993). Evaluación de las necesidades en los ancianos. Barcelona: Fundación Caja Madrid, SG Editores.
- Kang, J. E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L.P., y Cirrito, J. R. ... Holtzman, D. M. (November, 2009). Amyloid- beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, 13,(326), 1005-1007. doi: 10.1126/science.1180962.
- Katz, I. R., Jeste, D. V., Mintzer, J. E., Clyde, C., Napolitano, J. y Brecher, M. (February, 1999). Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(2), 107-115.

- Kessing, L. V., Harhoff, M. y Andersen, P. K. (2007). Treatment with antidepressants in patients with dementia a nationwide register-based study. *International Psychogeriatrics*, 19(5), 902-913.
- Kivipelto, M., Helkala, E. L., Laakso, M. P., Hanninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K. y Nissinen, A. (June, 2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's Disease in later life: Longitudinal, population based study. *British Medical Journal*, 322(7300), 1447-1451.
- Klein, D. A., Steinberg, M., Galik, E., Steele, C., Sheppard, J. M., Warren, A., ... Lyketsos, C. G. (April, 1999). Wandering behaviour in community-residing persons with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(4), 272-279.
- Kluger, A., Gianutsos, J. G., Golomb, J., Ferris, S. H., George, A. E., Franssen, E., y Reisberg, B. (1997). Patterns of Motor Impairment in Normal Aging, Mild Cognitive Decline, and Early Alzheimer's Disease. *Journal of Gerontology*, 52 (1), 28-39.
- Koenig, A. M., Arnold, S. D., y Streim, J. E. (2016). Agitation and Irritability in Alzheimer's Disease: Evidenced-Based Treatments and the Black-Box Warning. *Current Psychiatry Reports*, 18(3). doi:10.1007/s11920-015-0640-7
- Kohler, S., van Boxtel, M. P., van Os, J., Thomas, A. J., O'Brien, J. T., Jolles, J., ... Allardyce, J. (2010). Depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(5), 873-879.
- Lai, C. K. y Arthur, D. G. (October, 2003). Wandering behaviour in people with dementia. *Journal of Advance Nursing*, 44(2), 173-182.
- Lawton, M. P. (1994). Quality of life in alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 8, 138-150.
- León-Salas, B., y Martínez-Martín, P. (2010). Revisión de instrumentos de calidad de vida utilizados en personas con demencia: II. Instrumentos específicos. *Psicogeriatría*, 2(2), 69-81.
- Levy, R., y Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*, 16(7), 916-928.
- Lim, A. S., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A.S., Bennett, D. A. (July, 2013). Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons. *Sleep*, 36(7), 1027-1032.
- Liperoti, R., Pedone, C. & Corsonello, A. (June, 2008). Antipsychotics for the Treatment of Behavioral and Psychological symptoms of Dementia (BPSD). *Current Neuropharmacology*, 6(2), 117-124.
- Livingston, G., Johnston, K., Katona, C., Paton, J. y Lyketsos, C. G. (2005). Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. Systematic review



of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *American Journal of Psychiatry*, 162(11), 1996-2021.

- Llamas-Velasco, S., Llorente-Ayuso, L., Contador, I., Bermejo-Pareja, F. (2015). Versiones en español del Minimental State Examination (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. *Revista de Neurología*, 61(8), 363-371.
- Lobo, A., Ezquerro, J. (1979). El "Mini-Examen Cognoscitivo": un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso-Españolas de Psiquiatría y Neurología*, 3, 189-202.
- Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., y Teri, L. (1999). Quality of life in alzheimer's disease: Patient and caregiver reports. *Journal of Mental Health and Aging*, 5, 21-32.
- Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., y Teri, L. (2002). Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosomatic Medicine*, 64(3), 510-519.
- Lonergan, E., Luxenberg, J. & Colford, J. (2002). Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2. doi: 10.1002/14651858.CD002852.
- López-Álvarez, J., y Agüera- Ortiz, L. F. (2014). (2014). Apatía en la demencia: de la neurobiología a la clínica. *Informaciones Psiquiátricas*, 216, 15-34.
- López-Álvarez, J., Zea-Sevilla. M. A., Agüera-Ortiz, L. F., Fernández-Blázquez, M. A., Valentí-Soler, M., y Martínez-Martín, P. (2015). Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 8(1), 35-43.
- López-Pousa, S., Garre-Olmo, J., y Vilalta-Franch, J. (Junio, 2007). Galantamina frente a donepecilo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 44(11), 677-684.
- López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Garre-Olmo, J., Pons, S., y Cucurella, M.G. (Noviembre, 2007). Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Revista de Neurología*, 45(11), 683-688.
- Lopez, O.L., Wisniewski, S.R., Becker, J.T., Boller, F., y DeKosky, S. T. (October, 1999). Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56(10), 1266-1272.
- Lopez, O.L., Becker, J.T., Sweet, R. A., Klunk, W., Kaufer, D.I., Saxton, J., Habeych, M., y DeKosky, S. T. (2003) Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(3), 346-353.

- Lopez, O. L., Schwam, E., Cummings, J., Gauthier, S., Jones, R., Wilkinson, D., ... Schindler, R. (November, 2010). Predicting cognitive decline in Alzheimer's disease: an integrated analysis. *Alzheimer's & Dementia*, 6(6), 431-9. doi: 10.1016/j.jalz.2010.04.003.
- Lovestone, S. (2009). Alzheimer's Disease and other dementias (including Pseudodementias). En Lishmans's (4<sup>a</sup>ed.). *Organic Psychiatry: a textbook of Neuropsychiatry* (514-615). Oxford, United Kingdom: Wiley-Blackwell.
- Lyketsos, C. G., Sheppard, J. M., Steinberg, M., Tschanz, J. A., Norton, M.C., y Steffens, D. C. (2001). Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(11), 1043-53.
- Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A.L., Breitner, J., y DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 288(12), 1475-1483.
- Lyketsos, C. G., Gonzales- Salvador, T., Chin, J. J., Baker, A., Black, B., Rabins, P. (2003). A follow-up study of change in quality of life among persons with dementia residing in a long-term care facility. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(4), 275-281.
- Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J.M., Khachaturian, S., Trzepacz, P., Amatniek, J., ... Miller, D.S. (September, 2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(5), 532-9.
- Ma, H., Huang, Y., Cong, Z., Wang, Y., Jiang, W., Gao, S., y Zhu, G. (2014). The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal Alzheimers Disease*, 42(3), 915-937.
- Marin, D.B., Green, C. R., Schmeidler, J., Harvey, P.D., Lawlor, B.A., Ryan, T.M., ... Mohs, R. C. (November, 1997). Noncognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course, and relationship to cognitive symptoms. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(11). 1331-1338.
- Marin, R.S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 3(3), 243-254.
- Marinus, J., Visser, M., Stiggelbout, A. M., Martin-Rabey, J., Martínez-Martín, P., Bonuccelli, U., ... Van Hilten, J. J. (2004). A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, 388-95.
- Martín- Carrasco, M. (2006). Enfermedad de Alzheimer. En Luis. F. Agüera- Ortiz, Jorge. Cervilla- Ballesteros y Manuel. Martín-Carrasco. (2<sup>a</sup> ed.). *Psiquiatría Geriátrica* (284-308). Barcelona, España: Masson.

- Martínez-Martín, P., Benito-León, P., Burguera, J.A., Castro, A., Linazasoro, G., Martínez-Castrillo, J.C., ... , Frades, B. (Julio, 2005). The SCOPA–Motor Scale for assessment of Parkinson’s disease is a consistent and valid measure. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58(7), 674-9.
- Martínez-Martínez, L., Olivera Fernández, M.R., y Piñeiro Corrales, G. (Julio/ Agosto, 2009). Mortality in patients with dementia treated with atypical antipsychotics (olanzapine, quetiapine and ziprasidone). *Farmacia hospitalaria*, 33(4), 224-228.
- Martins, C. A., Oulhaj, A., de Jager, C. A. y Williams, J. H. (2005). APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model. *Neurology*, 65(12), 1888–1893.
- Matsuda, H., y Imabayashi, E. (2012). Molecular Neuroimaging in Alzheimer’s Disease. *Neuroimaging Clinics of North America*, 22, 57-65 .  
doi:10.1016/j.nic.2011.11.005
- Matthews, K. L., Chen, C. P., Esiri, M. M., Keene, J., Minger, S. L., y Francis, P. T. (March, 2002). Noradrenergic changes, aggressive behavior, and cognition in patients with dementia. *Biological Psychiatry*, 51(5), 407-416.
- Mayor, J.H., Amador, F.J., y Ramírez, I. (2008). La reserva cognitiva mejora la velocidad de procesamiento de los componentes centrales del tiempo de reacción en adultos mayores pero no en jóvenes. *Revista Cubana de Salud y Trabajo*, 9(1), 7-18.k
- McCleery, J., Cohen, D.A., y Sharpley, A. L. (March, 2014). Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer’s disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 21(3). doi: 10.1002/14651858.CD009178.pub2.
- McCurry, S. M., Logsdon, R. G., Teri, L., Gibbons, L. E., Kukull, W. A., Bowen, J.D., ... Larson, E. B. (1999). Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer’s disease patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 12(2), 53–59.
- McGuinness, B., O’Hare, J., Craig, D., Bullock, R., Malouf, R. & Passmore, P. (August, 2010). Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(8). doi:10.1002/14651858.
- McKhann, G.M., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, y D., Stadlan, E.M. (July, 1984). Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... , Phelps, C. H. (May, 2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute of Aging and the Alzheimer’s Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and dementia: the journal of the Alzheimer’s Association*, 7(3), 263-269.

- Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T. & Gornbein J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(1), 130–135.
- Meguro, K., Yamaguchi, S., Yamazaki, H., Itoh, M., Yamaguchi, T., Matsui, H., y Sasaki, H. (1996). Cortical glucose metabolism in psychiatric wandering patients with vascular dementia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 67(1), 71–80.
- Mesulam, M.M. (December, 2013). Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *Journal of Comparative Neurology*, 521(18), 4124-4144. doi:10.1002/cne.23415.
- Mielke, M. M., Rosenberg, P. B., Tschanz, J., Cook, L., Corcoran, C., Hayden, K. M., ... Breitner, J. C. S. (2007). Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 69(19), 1850–1858.
- Misiak, B., Cialkowska-Kuzminska, M., Frydecka, D., Chladzinska-Kiejna, S., Kiejna, A. (December, 2013). European studies on the prevalence of dementia in the elderly: time for a step towards a methodological consensus. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(12), 1211-1221.
- Mitchell, R. A., Herrmann, N. y Lanctôt, K. L. (2011). The role of dopamine in symptoms and treatment of apathy in Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience Therapeutics*, 17(5), 411-442.
- Mizrahi, R., Starkstein, S.E., Jorge, R., y Robinson, R. G. (July, 2006). Phenomenology and clinical correlates of delusions in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(7), 573-581.
- Mizuno, T., Nakata, M., Naiki, H., Michikawa, M., Wang, R., Haass, C., y Yanagisawa, K. (May, 1999). Cholesterol-dependent generation of a seeding amyloid beta-protein in cell culture. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(21), 151-154.
- Mjørud, M., Røsvik, J., Rokstad, A. M., Kirkevold, M., y Engedal, K. (December, 2014). Variables associated with change in quality of life among persons with dementia in nursing homes: a 10 months follow-up study. *PLoS One*, 9(12), e115248. doi: 10.1371/journal.pone.0115248.
- Moceri, V. M., Kukull, W. A., Emanuel, I., Van Belle, G., Starr, J. R., Schellenberg, G. D. y Larson, E. B. (2001). Using census data and birth certificates to reconstruct the early-life socioeconomic environment and the relation to the development of Alzheimer's Disease. *Epidemiology*, 12(4), 383–389.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412-4.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., y Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58(3), 397-405.
- Morris, S., Patel, N., Baio, G., Kelly, L., Lewis-Holmes, E., Omar, R. Z., ... Livingston, G. (2015). Monetary costs of agitation in older adults with Alzheimer's disease

- in the UK: prospective cohort study. *BMJ Open*, 5(3). Doi:10.1136/ bmjopen-2014-007382.
- Mulin, E., Leone, E., Dujardin, K., Delliaux, M., Leentjens, A., Nobili, F., ..., Robert, P.H. (February, 2011). Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(2), 158-65.
- Munoz, D. G., Wang, D., y Greenberg, B. D. (January, 1993). Hirano bodies accumulate C-terminal sequences of beta- amyloid precursor protein (beta-APP) epitopes. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 52(1), 14-21.
- Murray, P.S., Kirkwood, C.M., Gray, M.C., Ikononovic, M.D., Paljug, W.R., Abrahamson, E.E., ... Sweet, R. A. (December, 2012). Beta-amyloid 42/40 ratio and kalirin expression in Alzheimer disease with psychosis. *Neurobiology of Aging*, 33(12), 2807–2816.
- Mushtaq, R., Pinto, C., Tarfarosh, S. F. A., Hussain, A., Shoib, S., Shah, T., ... Arif, T. (2016). A Comparison of the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in early-onset and late-onset Alzheimer's disease: a study from South East Asia (Kashmir, India). *Cureus*, 8(5). doi: 10.7759/cureus.625
- Musiek, E. S., Xiong, D. D., y Holtzman, D. M. (2015). Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer Disease . *Experimental & Molecular Medicine*, 47, 148. doi:10.1038/emmm.2014.121
- Nakaaki, S., Murata, Y., Sato, J., Shinagawa, Y., Hongo, J., Tatsumi, H., ... Furukawa, T. A. (2008). Association between apathy/depression and executive function in patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 20(5), 964–975.
- Nelson, J. C., Delucchi, K. y Schneider, L. S. (July, 2008). Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(7), 558–567.
- Norton, M. C., Piercy, K. W., Rabins, P. V., Green, R. C., Breitner, J. C., Ostbye, T. y Tschanz J. T. (2009). Caregiver-recipient closeness and symptom progression in Alzheimer Disease. The Cache County dementia progression study. *The Journals of Gerontology B Psychological Sciences*, 64(5):560–568.
- Norton, M. C., Dew, J., Smith, H., Fauth, E., Piercy, K. W., Breitner, J. C. y Welsh-Bohmer, K. (2012). Lifestyle behavior pattern is associated with different levels of risk for incident dementia and Alzheimer's Disease: the Cache County Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(3), 405–412.
- Notkola, I. L., Sulkava, R., Pekkanen, J., Erkinjuntti, T., Ehnholm, C., Kivinen, P. y Nissinen A. (1998). Serum total cholesterol, apolipoprotein e epsilon 4 allele, and alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*, 17(1):14–20.
- O'Bryant, S. E., Waring, S.C., Cullum, C. M., Hall, J., Lacritz, L., Massman, P. J., ... Doody, R. (2008). Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Archives of Neurology*, 65(8), 1091-1995.

- Omalu, B. (2014). Chronic traumatic encephalopathy. *Progress in Neurological Surgery*, 28, 38-49.
- Ondo, W.G., Fayle, R., Atassi, F., y Jankovic, J. (2005). Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(12), 1636-1639.
- Ooms, S.m Ju, Y. (2016). Treatment of Sleep Disorders in Dementia . *Current Treatment Options in Neurology*, 18(9), 40. doi: 10.1007/s11940-016-0424-3.
- Ota, M., Sato, N., Nakata, Y., Arima, K., y Uno, M. (2012) Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 27(7), 722-726.
- Ownby, R. L. (2008). Citalopram versus risperidone for behavioral problems in dementia. *Current Psychiatry Reports*, 10(1), 8-9.
- Ownby, R.L., Harwood, D.G., Barker, W.W., y Duara, R. (2000). Predictors of anxiety in patients with Alzheimer's disease. *Depression and Anxiety*, 11(1), 38-42.
- Padala, P. R., Burke, W. J., Shostrom, V. K., Bhatia, S. C., Wengel, S. P., Potter, J. F. y Petty, F. (2010). Methylphenidate for apathy and functional status in dementia of the Alzheimer type. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(4), 371-374.
- Parnetti, L. (March, 2000). Therapeutic options in dementia. *Journal of Neurology*, 247(3), 163-168.
- Peña-Casanova, J., Monllau, A., Böhm, P., Aguilar, M., Sol, J. M., Hernández, G., y Blesa, R. (2005). Diagnostic value and test-retest reliability of the Blessed Dementia Rating Scale for Alzheimer's disease: data from the NORMACODEM project. *Neurologia*, 20(7), 349-55.
- Peters, M. E., Schwartz, S., Han, D., Rabins, P. V., Steinberg, M., Tschanz, J. T., y Lyketsos, C. G. (May, 2015). Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *The American Journal of Psychiatry*, 172(5), 460-465.
- Pike, C. J. (January, 2017). Sex and the development of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1-2), 671-680. doi: 10.1002/jnr.23827.
- Pollak, C.P., y Perlick, D. (1991). Sleep problems and institutionalization of the elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 4(4), 204-210.
- Porsteinsson, A. P., Drye, L. T., Pollock, B. G., Devanand, D. P., Frangakis, C., Ismail, Z., ... CitAD Research Group. (February, 2014). Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized
- Rabins, P. V., Schwartz, S., Black, B. S., Corcoran, C., Fauth, E., Mielke, M., ... Tschanz, J. (2013). Predictors of progression to severe Alzheimer's disease in an incidence simple. *Alzheimer's & Dementia*, 9(2), 204-207.

- Raggi, R., Neri, W., y Ferri, F. (2015). Sleep-related behaviors in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies . *Reviews in the Neurosciences*, 26(1), 31–38.
- Raglio, A., Bellandi, D., Baiardi, P., Gianotti, M., Ubezio, M.C., Zancacchi, E., ... Stramba-Badiale, M. (August, 2015). Effect of active music therapy and individualized listening to music on dementia: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(8), 1534-1539.
- Ramakers, H. B. G., Verhey, F. R. J., Scheltens, H., Hampel, H., Soininen, P., Aalten, P., ... the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and DESCRIPA Investigators . (May, 2013). Anxiety is related to Alzheimer cerebrospinal fluid markers in subjects with mild cognitive impairment . *Psychological Medicine*, 43(5), 911-920. doi:10.1017/S0033291712001870
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J.H., y Neuhaus, J. (September, 2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456-2477.
- Reeves, S., Brown, R., Howard, R., Grasby, P., (February, 2009). Increased striatal dopamine (D2/D3) receptor availability and delusions in Alzheimer disease. *Neurology* 72(6), 528–534.
- Regan, C., Katona, C., Walker, Z., Hooper, J., Donovan, J. y Livingston, G. (2006). Relationship of vascular risk to the progression of Alzheimer disease. *Neurology*, 67(8), 1357-1362.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., y Crook T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., ... Bedoucha, P. (December, 2002). The apathy inventory: Assessment of apathy and awareness in alzheimer's disease, parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(12), 1099-1105.
- Robert, P., Onyike, C.U., Leentjens, A.F., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., ..., Byrne, J. (March, 2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*, 24(2), 98-104.
- Robinson, L., Hutchings, D., Dickinson, H. O., Corner, L., Beyer, F., Finch, T., ... Bond, J. (January, 2007). Effectiveness and acceptability of non-pharmacological interventions to reduce wandering in dementia: a systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(1), 9–22.
- Rodda, J., Morgan, S. y Walker, Z. (2009). Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *International Psychogeriatrics*, 21(5), 813-824.

- Rodríguez, J. J., Noristani, H. N., y Verkhatsky, A. (October, 2012). The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, 99(1), 15-41. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.06.010.
- Rolland, Y., Gillette-Guyonnet, S., Nourhashemi, F., Andrieu, S., Cantet, C., Payoux, P., ... Vellas, B. (October, 2003). Wandering and Alzheimer's type disease. Descriptive study. REAL.FR research program on Alzheimer's disease and management. *La Revue de Médecine Interne*, 24(3), 333s-338s.
- Rolland, Y., Payoux, P., Lauwers-Cances, V., Voisin, T., Esquerre, J. P. y Vellas B. A. (September, 2005). SPECT study of wandering behavior in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(9), 816-820.
- Rolland, Y., Andrieu, S., Cantet, C., Morley, J. E., Thomas, D., Nourhashemi, F., y the REAL.FR Group. (January/March, 2007). Wandering Behavior and Alzheimer Disease. The REAL.FR Prospective Study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 21(1), 998-1004.
- Rosenberg, P.B., Drye, L.T., Martin, B. K., Frangakis, C., Mintzer, J.E., Weintraub, D., ... Lyketsos, C. G. (February, 2010). Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(2), 136-145. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181c796eb.
- Rosenberg, P. D., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E. y Lyketsos, C. G. (2013). The Association of Neuropsychiatric Symptoms in MCI with Incident Dementia and Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(7), 685-695.
- Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., y Lyketsos, C. G.(2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits?. *Molecular Aspects of Medicine*, 43, 25-37. doi: 10.1016/j.mam.2015.05.005.
- Roth, T., Seiden, D., Sainati, S., Wang-Weigand, S., Zhang, J., y Zee, P. (June, 2006). Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Medicine*, 7(4), 312-318.
- Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C. P., Zhou, J. y Whitmer, R. A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of International Medicine*, 171(4), 333-339.
- Rush, J., Michael, B., y Blacker, D. (2000). Handbook of psychiatric measures. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Ryu, S.H., Katona, C., Rive, B., y Livingston, G. (November, 2005). Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(11), 976-983.
- Sampson, E., Jenagaratnam, L., y McShane, R. (2014). Compuestos atenuantes de las metaloproteínas para el tratamiento de pacientes con demencia de Alzheimer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2. Doi:10.1002/14651858.CD005380



- Sánchez, M., Frutos, G., y Cuesta, P. (1996). Estadística y matemáticas aplicadas. Madrid: Editorial Síntesis.
- Sapolsky, R. M. (October, 2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57(10), 925-935.
- Savva, G. M., Zaccai, J., Matthews, F. E., Davidson, J.E., McKeith, I., y Brayne, C. (March, 2009). Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 212-219.
- Scarmeas, N., Albert, S. M., Manly, J. J. y Stern, Y. (2006). Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77(3), 308-316.
- Schneider, L. S., Pollock, V. E. & Lyness, S. A. (May, 1990). A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 38(5), 553-563.
- Schneider, L.S., Dagerman, y K., Insel, P.S. (March, 2006). Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(3), 191-210.
- Schneider, L. S., Tariot, P. N., Dagerman, K. S., Davis, S. M., Hsiao, J. K., Ismail, M. S., ... Lieberman, J. A. (October, 2006). Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 355(15), 1525-1538.
- Selbaek, G., Engedal, K., Benth, J. Š., y Bergh, S. (January, 2014). The course of neuropsychiatric symptoms in nursing-home patients with dementia over a 53-month follow-up period. *International Psychogeriatrics*, 26(1), 81-91.
- Selkoe, D.J. (November, 2002). Deciphering the genesis and fate of amyloid beta-protein yields novel therapies for Alzheimer disease. *Journal of Clinical Investigation*, 110(10), 1375-81.
- Sennik, S., Schweizer, T., Fischer, C., y Munoz D. G. (2016). Risk Factors and Pathological Substrates Associated with Agitation/Aggression in Alzheimer's Disease: A Preliminary Study using NACC Data. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(4), 1519-1528.
- Servicio Madrileño de Salud. Criterios para la prescripción de excepcional de quetiapina en el tratamiento de pacientes con demencia y síntomas psicóticos o agitación graves o persistentes: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017888.pdf>
- Shao, H., Breitner, J. C., Whitmer, R. A., Wang, J., Hayden, K., Wengreen, H. y Zandi, P. P. (2012). Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology*, 79(18), 1846-1852.

- Siddique, H., Hynan, L. S. y Weiner, M. F. (2009). Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy, and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(6), 915-918.
- Sierksma, A.S., Van den Hove, D.L., Steinbusch, H.W., y Prickaerts, J. (January, 2010). Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: is there a link? *European Journal of Pharmacology*, 626(1), 72-82.
- Spalletta, G., Musicco, M., Padovani, A., Rozzini, L., Perri, R., Fadda, L., ... Palmer, K. (November, 2010). Neuropsychiatric Symptoms and Syndromes in a Large Cohort of Newly Diagnosed, Untreated Patients With Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(11), 1026-1035.
- Spira, A.P., Gamaldo, A.A., An, Y., Wu, M.N., Simonsick, E. M., Bilgel, M., ... Resnick, S. M. (December, 2013). Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurology*, 70(12), 1537-1543.
- Stanton, B.R., Leigh, P.N., Howard, R.J., Barker, G.J., y Brown, R.G. (2013). Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurology*, 260(10), 2481-2490. doi:10.1007/s00415-013-6989-9.
- Starkstein, S. E., Mizrahi, R., y Garau, L. (September, 2005). Specificity of symptoms of depression in Alzheimer disease: a longitudinal analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(9), 802-807.
- Starkstein, S.E., Jorge, R., Mizrahi, R., y Robinson, R.G. (January, 2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(1), 8-11.
- Starkstein, S. E., Jorge, R., Petracca, G., y Robinson, R. (January, 2007). The Construct of Generalized Anxiety Disorder in Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(1), 42-49..
- Steinberg, M., Shao, H., Zandi, P., Lyketsos, C. G., Welsh-Bohmer, K. A., Norton, M. C., ... Cache County Investigators. (2008). Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 170-177.
- Steinberg, M, Hess, K., Corcoran, C., Mielke, M. M., Norton, M., Breitner, <sup>7</sup>, Robert, J., ... Tschanz, J. (February, 2014). Vascular risk factors and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(2), 153-159. doi: 10.1002/gps.3980
- Stern, Y., Albert, S., Tang, M. X. y Tsai, W. Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*, 53(9), 1942-1947.
- Stern, Y. (November, 2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012.

- Street, J. S., Clark, W. S., Gannon, K. S., Cummings, J. L., Bymaster, F. P., Tamura, R. N., ... Breier, A. (2000). Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 57(10), 968-976.
- Sukonick, D. L., Pollock, B. G., Sweet, R. A., Mulsant, B. H., Rosen, J., Klunk, W. E., ... Ferrell, R. E. (2001). The 5-HTTPR\*S/\*L Polymorphism and Aggressive Behavior in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 58(9), 1425-1428.
- Sultzer, D.L., Brown, C.V., Mandelkern, M.A., Mahler, M.E., Mendez, M. F., Chen, S. T., y Cummings, J. L. (February, 2003). Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 160(2), 341-349.
- Sultzer, D. L., Melrose, R. J., Harwood, D. G., Campa, O., y Mandelkern, M. A. (2010). Effect of memantine treatment on regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 606-614.
- Suzuki, H., y Gen, K. (March, 2015). Clinical efficacy of lamotrigine and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in Alzheimer's disease with behavioural and psychological symptoms of dementia: a preliminary open-label trial. *Psychogeriatrics*, 15(1), 32-7.
- Sweet, R. A., Nimgaonkar, V. L., Kamboh, M. I., Lopez, O. L., Zhang, F. & DeKosky, S. T. (1998). Dopamine Receptor Genetic Variation, Psychosis, and Aggression in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 55(10), 1335-1340.
- Sweet, R. A., Hamilton, R. L., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Lewis, D. A., ... Reynolds, C.F. (December, 2004). Neuropathologic correlates of late onset major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(12), 2242-2250.
- Sweet, R.A., Bennett, D.A., Graff-Radford, N.R., y Mayeaux, R. (April, 2010). Assessment and familial aggregation of psychosis in Alzheimer's disease from the NIA Late Onset Alzheimer's Disease Family Study. *Brain*, 133, 1155-1162. doi: 10.1093/brain/awq001.
- Tanaka, H., Hashimoto, M., Fukuhara, R., Ishikawa, T., Yatabe, Y., Kaneda, K., ... Ikeda, M. (December, 2015). Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 15(4): 242-247.
- Tatsumi, H., Nakaaki, S., Torii, K., Shinagawa, Y., Watanabe, N., Murata, Y., ..., Furukawa, T.A. (April, 2009). Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: A two-year follow-up study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(3), 374-384.
- Tekin, S., Mega, M. S., Masterman, D. M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H. V. & Cummings, J. L. (2001). Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 49(3), 355-361.

- Tighe, S.K., Oishi, K., Mori, S., Smith, G. S., Albert, M., Lyketsos, C. G., y Mielke, M. (2012). Diffusion tensor imaging of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 24(4), 484-488. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11120375.
- Tractenberg, R.E., Singer, C. M., Cummings, J.L., y Thal, L.J. (2003). The Sleep Disorders Inventory: an instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *Journal of Sleep Research*, 12(4), 331-337.
- Treiber, K. A., Lyketsos, C. G., Corcoran, C., Steinberg, M., Norton, M., Green, R. C., ... Tschanz, J. T. (2008). Vascular factors and risk for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. *International Psychogeriatrics*, 20(3), 538-553.
- Trigás-Ferrín, M., Ferreira-González, L., y Meijide-Míguez H. (2011). Escalas de valoración funcional en el anciano. *Galicia Clínica*, 72(1), 11-16.
- Trzepacz, P. T., Yu, P., Bhamidipati, P. K., Willis, B., Forrester, T., Tabas, L., Schwarz, A. J., y Saykin, A. J. (October, 2013). Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 9(5S), S95-S104. doi:10.1016/j.jalz.2012.10.005.
- Tschanz, J. T., Corcoran, C. D., Schwartz, S., Treiber, K., Green, R. C., Norton, M. C., ... Rabins, P. V. (2011). Progression of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer dementia: the Cache County Dementia Progression study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(6), 532-542.
- Tschanz, J. A., Norton, M. C., Zandi, P. P. y Lyketsos, C. G. (2013). The Cache County Study on memory in aging: factors affecting risk of Alzheimer's disease and its progression after onset. *International Review of Psychiatry*, 25(6): 673-685.
- Tully, P. J., Cosh, S. M., y Baune, B. T. (2013). A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychology, Health & Medicine*, 18(6), 627-644.
- Turró-Garriga, O., López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Turón-Estrada, A., Pericot-Nierga, I., Lozano-Gallego, M., ..., Garre-Olmo, J. (Enero, 2009). Estudio longitudinal de la apatía en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 48(1), 7-13.
- Tzourio, C., Anderson, C., Chapman, N., Woodward, M., Neal, B., MacMahon, S., y Chalmers, J. (May, 2003). Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Archives of Internal Medicine*, 163(9), 1069-1075.
- Van Dalen, J. W., Moll Van Charante, E. P., Nederkoorn, P. J., Van Gool, W. A. y Richard, E. (2013). Poststroke apathy. *Stroke*, 44(3), 851-860.
- Van der Linde, R. M., Denning, T., Stephan, B. C. M., Prina, A. M., Evans, E., y Brayne, C. (November, 2016). Longitudinal course of behavioural and

psychological symptoms of dementia: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 209(5), 366-377. doi: 10.1192/bjp.bp.114.148403

- Van Vliet, D., de Vugt, M. E., Aalten, P., Bakker, C., Pijnenburg, Y. A. L., Vernooij-Dassen, ... Verhey, F. R. J. (2012). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Young-Onset Compared to Late-Onset Alzheimer's Disease – Part 1: Findings of the Two-Year Longitudinal NeedYD-Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(5-6), 319–327.
- Vilalta-Franch, J., Calvó-Perxas, L., Garre-Olmo, J., Turró-Garriga, O., López-Pousa, S. (January, 2013). Apathy syndrome in Alzheimer's disease epidemiology: prevalence, incidence, persistence, and risk and mortality factors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(2), 535-543.
- Vilalta-Franch, J., López-Pousa, S., Clavó-Perxas, L., y Garré-Olmo, J. (2013). Psychosis of Alzheimer disease: prevalence, incidence, persistence, risk factors, and mortality. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1135-1143.
- Vitiello, M.V., y Borson, S. (2001). Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 15(10), 777-796.
- Weiner M.F., Martin-Cook K., Svetlik D.A., Saine K., Foster B., y Fontaine C.S. (2000). The quality of life in late-stage dementia (qualid) scale. *Journal of the American Medical Directors Association* 1(3), 114-116.
- Weintraub, D., Rosenberg, P. B., Drye, L. T., Martin, B. K., Frangakis, C., Mintzer, J. E., Lyketsos, C. G. (April, 2010). Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: Week-24 outcomes. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(4), 332-340. doi:10.1097/JGP.0b013e3181cc0333.
- Wetzels, R., Zuidema, S., de Jonghe, F. J., Verhey, F., y Koopmans, R. (December, 2010). Course of neuropsychiatric symptoms in residents with dementia in nursing homes over 2-year period. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(12), 1231-1239.
- Wilcock, G. K., Ballard, C. G., Cooper, J. A. y Loft, H. (2008). Memantine for agitation/ aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(3), 341–348.
- Williams, M. M., Storandt, M., Roe, C. M., y Morris, J. C. (2013). Progression of Alzheimer's disease as measured by Clinical Dementia Rating Sum of Boxes scores. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 39-44.
- Wilson, R. S., Hoganson, G. M., Rajan, K. B., Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., y Evans, D. A. (July, 2010). Temporal course of depressive symptoms during the development of Alzheimer disease. *Neurology*, 75(1), 21-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e620c5.

- Wimo, A., Winblad, B., Aguero-Torres, H. & Von Strauss, E. (2004). The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 17(2), 63–67.
- Wirths, O., Multhaup, G., y Bayer, T. A. (November, 2004). A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide--the first step of a fatal cascade. *Journal of Neurochemistry*, 91(3), 513-20.
- Wolf, H., Grunwald, M., Kruggel, F., Riedel-Heller, S. G., Angerhöfer, S., Hojjatoleslami, A., ... Gertz, H. (March/April, 2001). Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiology of Aging*, 22(2), 177-86.
- World Health Organization. (1992). The ICD-10: Clasification of mental and behavioural disorders. Geneva: World Health Organization.
- Xiao-Ling, L., Nan, H., Meng-Shan, T., Jin-Tai, Y., y Lan, T. (2014). Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. *BioMed Research International* . doi: 10.1155/2014/927804
- Xie, S. X., Ewbank, D. C., Chittams, J., Karlawish, J. H., Arnold, S. E. y Clark, C. M. (2009). Rate of decline in Alzheimer disease measured by a dementia severity rating scale. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(3), 268–274.
- Yesavage, J.A., Friedman, L., Kraemer, H., Tinklenberg, J.R., Salehi, A., Noda, A., ... Murphy, G. (March, 2004). Sleep/wake disruption in Alzheimer's disease: APOE status and longitudinal course. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 17(1), 20-24.
- Yoon, S. J., Choi, S. H., Na, H. R., Park, K., Kim, E., Han, H. J., ... Na, D. L. (April, 2016). Effects on agitation with rivastigmine patch monotherapy and combination therapy with memantine in mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter 24-week prospective randomized open-label study (the Korean EXelon Patch and combination with mEmantine Comparative Trial study)\*. *Geriatrics & Gerontology International*, 25. doi: 10.1111/ggi.12754.
- Zahodne, L.B., Ornstein, K., Cosentino, E., Devanand, M.D., y Stern, Y. (February, 2015). Depressed Mood, and Agitation/Aggression . *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 130-140.
- Zandi, P. P., Anthony, J. C., Hayden, K. M., Mehta, K., Mayer, L. y Breitner, J. C. (2002). Reduced incidence of AD with NSAID but not h2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology*, 59(6), 880-886. 123
- Zandi, P. P., Anthony, J. C., Khachaturian, A. S., Stone, S.V., Gustafson, D., ... Breitner, J. C. (January, 2004). Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Archives of Neurology*, 61(1):82-8.

## ***VIII. Anexo***

## ANEXO

### Protocolo de evaluación basal

# PROTOCOLO DE EVALUACIÓN VALORACIÓN INICIAL

Fecha de ingreso CRS: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Fecha de valoración: UMAneu: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Fecha de valoración: UMApsi: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Fecha de valoración: UMAsoc: \_\_/\_\_/\_\_\_\_



## **PARTE SOCIODEMOGRÁFICA**

**A continuación les vamos a realizar algunas preguntas sobre las características sociodemográficas del paciente (puede escribirse a mano la respuesta en aquellas donde no proceda).**

Esta persona es ¿hombre o mujer?

- Hombre 01
- Mujer 02

¿Cuál es su fecha de nacimiento?      \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ \_\_ \_\_

¿Cuál es su estado civil?

- Soltero/a 01
- Casado/a, en pareja 02
- Viudo/a 03
- Divorciado/a o separado/a 04
- Ns/ Nc 05

¿Sabría decirme con quién vivía habitualmente...?

- Solo/a 01
- En pareja 02
- Con su pareja e hijos/s (con o sin otro/s miembro/s de la familia) 03

- Con algún miembro de su familia de su misma generación (hermana/o, prima/o,...) de manera permanente 04
- Con algún miembro de su familia de una generación posterior (hija/o, sobrina/o,...) de manera permanente 05
- Con miembros de su familia, pero de manera rotativa, de forma que pasa un período de tiempo (semana, mes, año) con uno, otro período con otro y así sucesivamente 06
- En una residencia 07
- Con un empleado/a del hogar 08
- Otra respuesta (especificar) \_\_\_\_\_ 88
- Ns / Nc 99

¿Cuántas personas vivían en esa casa de manera habitual?

\_\_\_\_ personas

¿Esa vivienda era de su propiedad? ☐

¿Quién era la persona que en mayor medida le ayudaba, la que más tiempo dedicaba a esta tarea de cuidarle?

- Cónyuge o pareja 01
- Hija 02
- Hijo 03
- Nuera 04
- Yerno 05
- Hermana 06
- Hermano 07
- Algún otro familiar (mujer) 08
- Algún otro familiar (hombre) 09
- Amistades / conocidos / vecinos 10
- Personas contratadas 11
- Personas de los servicios sociales públicos (IMERSO, Ayuntamientos, CAM) 12
- Personas voluntarias o miembros de organismos de ayuda (Cáritas, Cruz Roja,...) 13
- Otros (especificar) 88
- Ns / Nc 99

En cuanto a las relaciones y contactos sociales que mantenía ...

- No se relacionaba 01
- Sólo se relacionaba con la familia 02
- Sólo se relacionaba con amigos, vecinos,... 03
- Se relacionaba con ambos, familia y amigos 04
- Ns / Nc 99

Este tipo de relaciones eran...

- De gran intimidad y afecto 01
- Normal, conforme al vínculo familiar/de amistad que les une 02
- Bastante distante y fría 03
- Problemática, con conflictos 04
- Inexistente 05
- Ns / Nc 99

¿Cómo lo definiría en materia religiosa? ¿Qué religión diría que tiene?

- Católica 01
- Protestante 02
- Judía 03
- Musulmana 04
- Otra (Especificar) \_\_\_\_\_ 88
- Ns / Nc 99

¿Era practicante? ☐

¿Respecto a las actividades de ocio, cultura y tiempo libre qué actividades solía practicar su familiar en la época en la que empezaron los síntomas? (marcar todas aquellas que realizaba)

- Actividades físicas, deporte, nadar, gimnasia ☐
- Hacer actividades creativas: pintar, dibujar, escribir,... ☐
- Salir con amigos a pasear, a bailar, al bingo,... ☐
- Viajar, hacer turismo ☐
- Participar en alguna ONG, asociación social o cívica ☐
- Participar en actividades de la Parroquia ☐
- Acudir al Club Social, cultural ☐
- Acudir al cine, teatro, conciertos, exposiciones, conferencias ☐
- Acudir a eventos deportivos ☐
- Escuchar música, ver vídeos / DVD ☐
- Ver TV, oír la radio ☐
- Leer el periódico, libros o revistas ☐

- Utilizar las nuevas tecnologías como Internet ☐
- Cursos de manualidades, encaje de bolillos,... ☐
- Otros (especificar) \_\_\_\_\_ ☐

Esta persona mayor ¿percibe algún tipo de pensión? ☐

¿De qué clase es la pensión que cobra? (marcar todas aquellas que perciba)

- No percibe pensión ☐
- Recibe una pensión de invalidez ☐
- Recibe una pensión de viudedad ☐
- Recibe una pensión de jubilación ☐
- Recibe una pensión de orfandad ☐
- Recibe una pensión no contributiva ☐
- Otros (especificar) \_\_\_\_\_ ☐
- Ns / Nc ☐

¿Podría decirnos a qué tramo de la siguiente escala corresponden los ingresos totales mensuales que tiene la persona a la que usted ha estado cuidando?

- |   |    |
|---|----|
| – No tiene ingresos                         | 00 |
| – Menos de 300 € (Menos de 50.000 pts)      | 01 |
| – De 301 a 600 € (De 50.001-100.000 pts)    | 02 |
| – De 601 a 900 € (De 100.001-150.000 pts)   | 03 |
| – De 901 a 1.200 € (De 150.001-200.000 pts) | 04 |
| – Más de 1.200 € (Más de 200.000 pts)       | 05 |
| – Ns / Nc                                   | 99 |

¿Cuál es su localidad o población de nacimiento?

- 
- |                             |    |
|-----------------------------|----|
| – Menos de 100 hab.         | 01 |
| – De 101 a 1000 hab.        | 02 |
| – De 1001 a 2.000 hab.      | 03 |
| – De 2.001 a 5.000 hab.     | 04 |
| – De 5.001 a 10.000 hab.    | 05 |
| – De 10.001 a 50.000 hab.   | 06 |
| – De 50.001 a 200.00 hab.   | 07 |
| – De 200.001 a 500.000 hab. | 88 |
| – Más de 500.000 hab.       | 99 |

¿Y la localidad donde residió más tiempo?

- 
- |                             |    |
|-----------------------------|----|
| – Menos de 100 hab.         | 01 |
| – De 101 a 1000 hab.        | 02 |
| – De 1001 a 2.000 hab.      | 03 |
| – De 2.001 a 5.000 hab.     | 04 |
| – De 5.001 a 10.000 hab.    | 05 |
| – De 10.001 a 50.000 hab.   | 06 |
| – De 50.001 a 200.00 hab.   | 07 |
| – De 200.001 a 500.000 hab. | 08 |
| – Más de 500.000 hab.       | 99 |

¿Ha trabajado alguna vez?

☐

¿Y cuál ha sido su ocupación principal (la más duradera)? (Anotar)

---

<b>Fuerzas armadas</b>	1
<b>Dirección de las empresas y de las administraciones públicas</b>	2
1. Dirección de las administraciones públicas y de empresas de 10 o más asalariados	3
2. Gerencia de empresas con menos de 10 asalariados	4
3. Gerencia de empresas sin asalariados	5
<b>Técnicos y profesionales científicos e intelectuales</b>	6

1. Profesiones asociadas a titulaciones de 2º y 3º ciclo universitario y afines	7
2. Profesiones asociadas a una titulación de 1º ciclo universitario y afines	8
<b>Técnicos y profesionales no universitarios</b>	9
<b>Empleados de tipo administrativo</b>	0
<b>Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores de comercios</b>	1
1. Trabajadores de los servicios de restauración y de servicios personales	2
2. Trabajadores de los servicios de protección y seguridad	3
3. Dependientes de comercio y asimilados	4
<b>Trabajadores cualificados en agricultura y en la pesca</b>	5
<b>Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras, la construcción, y la minería, excepto los operadores de instalaciones y maquinaria</b>	6
1. Trabajadores cualificados de la construcción, excepto los operadores de maquinaria	7

2. Trabajadores cualificados de las industrias extractivas, de la metalurgia, la construcción de maquinaria y asimilados	8
3. Trabajadores cualificados de industrias de artes gráficas, textil y de la confección, de la elaboración de alimentos, ebanistas, artesanos y otros asimilados	9
<b>Operadores de instalaciones y maquinaria, y montadores</b>	0
1. Operadores de instalaciones industriales, de maquinaria fija; montadores y ensambladores	1
2. Conductores y operadores de maquinaria móvil	2
<b>Trabajadores no cualificados</b>	3
1. Trabajadores no cualificados en servicios (excepto transportes)	4
2. Peones de la agricultura, pesca, construcción, industrias manufactureras y trasportes	5
<b>Amas de casa</b>	6
<b>Discapacitados</b>	7
<b>Rentistas</b>	8
<b>Otras situaciones</b> (especificar)_____	9

¿Aproximadamente, durante cuántos años estuvo trabajando en esa ocupación?

\_\_ \_\_ años

¿Y trabajó por cuenta propia o cuenta ajena?

- Por cuenta propia 01
- Por cuenta ajena 02
- Otros 88
- Ns/Nc 99

– Incapacitación legal: ☐

– Fecha de la incapacitación \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Minusvalía: ☐

Grado de minusvalía \_\_\_\_

Fecha de valoración \_\_ / \_\_ / \_\_

¿Sabría decirme si ha ido a la escuela o cursado algún tipo de estudios?

¿Cuáles?

- No lee 01
- Lee pero no escribe 02
- Lee y escribe recados, notas 03
- Cultura general / las cuatro reglas / primarios 04
- Bachiller elemental o maestrías profesionales 05
- Bachiller superior o escuelas profesionales (secretariado, administrativo, comercio, enfermería...) 06
- Universitarios (Diplomatura o superior) 07
- Ns / Nc 99



# DATOS CLÍNICOS

## I.- ANTECEDENTES PERSONALES

### 1. Factores de riesgo vascular:

- HTA:

☐

-Dislipemia:

☐

Tratada con fármacos

☐

Tratada con fármacos

☐

Tratamiento \_\_\_\_\_

Tratamiento \_\_\_\_\_

-DM:

☐

-Tabaquismo

Tratada con:

No

01

1. Dieta\_\_\_\_\_

Sí, pasado

02

2. ADOs\_\_\_\_\_

Sí, actual

03

3. Insulina\_\_\_\_\_

4. ADOS+Ins\_\_\_\_\_

-Cardiopatía isquémica o IAM

☐

Tratada con fármacos

\_\_\_\_\_

-Fibrilación auricular

☐

Tratada con fármacos

\_\_\_\_\_

**-ACVAs:** ☐

¿Secuela no cognitiva? ☐

Describir \_\_\_\_\_

¿Secuela cognitiva? ☐

Describir \_\_\_\_\_

## **2. Otros antecedentes neurológicos:**

- Retraso mental/anomalías del desarrollo: ☐

- Epilepsia ☐

Tipo \_\_\_\_\_

Tratada con fármacos ☐

Tratamiento \_\_\_\_\_

- Pérdidas de conciencia no epilépticas

No ☐

Sí ☐

Etiología \_\_\_\_\_

Otras enfermedades neurológicas \_\_\_\_\_

---

---

---

**3. Depresión Mayor** ☐

Edad del primer episodio\_\_\_\_\_

Nº Episodios \_\_\_\_\_

Tratada con fármacos ☐

Tratamientos:\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_Periodo\_\_\_\_\_

**4. Trastorno Bipolar** ☐

Edad del primer episodio\_\_\_\_\_

Nº Episodios \_\_\_\_\_

Tratada con fármacos ☐

Tratamientos:\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Periodo\_\_\_\_\_

**5. Trastorno Depresivo Menor/ Distimia** ☐

Edad del primer episodio\_\_\_\_\_

Nº Episodios \_\_\_\_\_

Tratada con fármacos ☐

Tratamientos: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Periodo \_\_\_\_\_

6. **Psicosis:** ☐

Edad del primer episodio \_\_\_\_\_

Nº Episodios \_\_\_\_\_

Tratada con fármacos ☐

Tratamientos: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Periodo \_\_\_\_\_

7. **Ss. por ANSIEDAD significativo:** ☐

Edad del primer episodio \_\_\_\_\_

Nº Episodios \_\_\_\_\_

Tratada con fármacos ☐

Tratamientos: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Periodo \_\_\_\_\_

**8. Traumatismos Craneoencefálicos moderados/severos:** (pérdida de conciencia, ingreso mínimo 24h, cirugía, UCI..., repetidos)

Poner número \_\_\_\_\_

Describir \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**9. Enolismo:**

Sí, pasado ☐

Edad de comienzo \_\_\_\_\_

Duración \_\_\_\_\_

**10. Otras sustancias** (no tabaco: ansiolíticos, hipnóticos, ergóticos, AINES...):

Sí ☐

Describir \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**11. Otros antecedentes de relevancia** (que tengan impacto en la calidad de vida, curso de la enfermedad o en la exploración):

Describir \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**12. Antecedentes familiares (sólo en primer grado)**

Nº familiares con demencia progresiva \_\_\_\_\_

Nº familiares con retraso en desarrollo \_\_\_\_\_

Nº familiares con enfermedad psiquiátrica \_\_\_\_

## **SÍNTOMAS INICIALES**

Situar al informador en el primer año de la enfermedad actual. Para ello se preguntará acerca de *“las primeras cosas que notaron fuera de lo normal, aunque no fueran las más prominentes ni molestas”*. Se anotarán los síntomas primarios; p.e., si la ansiedad es consecuencia de las alucinaciones, se anotará sólo alucinaciones; en caso de duda, se anotarán todos los síntomas.

*Tras la narración espontánea del informador, se solicitarán las aclaraciones que se consideren necesarias, y se leerán los ítems que el informador no haya mencionado, por si ha olvidado alguno de los síntomas iniciales.*

Fecha aproximada inicio síntomas: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

ÁREA COGNITIVA		ÁREA PSIQUIÁTRICA	
Atención	<input type="checkbox"/>	Ansiedad	<input type="checkbox"/>
Orientación espacial	<input type="checkbox"/>	Tristeza	<input type="checkbox"/>
Memoria reciente	<input type="checkbox"/>	Quejas somáticas	<input type="checkbox"/>
Memoria remota	<input type="checkbox"/>	Labilidad	<input type="checkbox"/>
Reconocimiento	<input type="checkbox"/>	Risa y llanto inmotivados	<input type="checkbox"/>
Punta de lengua	<input type="checkbox"/>	Hipertimia	<input type="checkbox"/>
Parafasias	<input type="checkbox"/>	Desinhibición	<input type="checkbox"/>
Disminución fluidez	<input type="checkbox"/>	Aumento libido	<input type="checkbox"/>
Alteración comprensión	<input type="checkbox"/>	Hiperactividad motora	<input type="checkbox"/>
Lenguaje desorganizado	<input type="checkbox"/>	Irritabilidad	<input type="checkbox"/>
Funciones ejecutivas	<input type="checkbox"/>	Agresividad física	<input type="checkbox"/>
Praxias	<input type="checkbox"/>	Agresividad verbal	<input type="checkbox"/>
Anosognosia	<input type="checkbox"/>	Lenguaje repetitivo	<input type="checkbox"/>
		Vive en el pasado	<input type="checkbox"/>
		Apatía	<input type="checkbox"/>
		Oposicionismo	<input type="checkbox"/>
		Acumula cosas	<input type="checkbox"/>
		Dejadez en autocuidado	<input type="checkbox"/>
		Egocentrismo	<input type="checkbox"/>
<b>ÁREA FÍSICA</b>			
Caídas (más de una)	<input type="checkbox"/>		
Pérdida de conciencia	<input type="checkbox"/>		
Temblor	<input type="checkbox"/>		
Alteración marcha	<input type="checkbox"/>		



<b><u>MODO DE INICIO</u></b>			
		Insomnio	<input type="checkbox"/>
		Somnolencia	<input type="checkbox"/>
Progresivo	01	Hiperfagia	<input type="checkbox"/>
Brusco	02	Pérdida de apetito	<input type="checkbox"/>
		Susplicacia	<input type="checkbox"/>
		Delirio paranoide	<input type="checkbox"/>
		Identificaciones erróneas	<input type="checkbox"/>
		Alucinaciones	<input type="checkbox"/>
<b><u>DESENCADENANTE</u></b>		<b><u>CURSO</u></b>	
No	01	Remitente	01
Hospitalización	02	Progresivo	02
Enfermedad	03	Escalonado	03
Acontecimiento estresante	04	Escalonado-progresivo	04

**Durante el proceso de la enfermedad, ¿ha presentado alguno o todos estos síntomas?**

**Delirios paranoides:**

- ¿Cree que los demás le roban? ☐
- ¿Cree que su cónyuge le es infiel? ☐
- ¿Cree que está en peligro o que alguien le quiere hacer daño? ☐

**Delirios de abandono.** ☐

**Delirios de tipo hipocondriaco.** ☐

**Trastornos de la identificación:**

- ¿Cree que hay personas en la casa? ☐
- ¿No reconoce su imagen en el espejo? ☐
- ¿Cree que su cónyuge u otros no son quienes afirman ser? ☐
- ¿Cree que su casa no es su casa? ☐
- ¿Cree que las imágenes de la tv son reales? ☐

**Alucinaciones:**

- Visuales ☐
- Auditivas ☐
- Táctiles ☐
- Olfativas/gustativas ☐
- ¿Habla con gente que no está allí, se ríe solo? ☐
- ¿Se comporta como si viera cosas? ☐

### **FLUCTUACIONES**

**Preguntar las dos. Sólo se consideran las fluctuaciones que no son debidas a aumento de la demanda, y que ocurren de manera inexplicada, más bien abrupta. Se enfocará hacia momentos de disminución del rendimiento.**

¿Tenía empeoramientos espontáneos en el nivel de alerta y concentración (p.e. ¿estaba como dormido aunque despierto, o como aturdido, o sin ser consciente de lo que ocurría a su alrededor?) El cuidador debe dar claros ejemplos de disminución del nivel de alerta, con variaciones en el rendimiento cognitivo  o funcional.

¿Tenía empeoramientos espontáneos en el nivel de alerta y concentración (p.e. ¿estaba como dormido aunque despierto, o como aturdido, o sin ser consciente de lo que ocurría a su alrededor?) El cuidador debe dar claros ejemplos de disminución del nivel de alerta, con variaciones en el rendimiento cognitivo  o funcional

**Si contestó sí a alguna de las dos, se puntúa la severidad (frecuencia por duración)**

Frecuencia:

Duración

1.  $\leq 1$ /mes

0.Segundos

2. Mensual-semanal

1.  $\leq 5$  min

3. Semanal-diaria

2. 5 min.-1 hora

4.  $\geq$ Diaria

3.  $\geq 1$  hora

4.  $\geq 1$  día

**Frecuencia X Duración =**

## **ESTADO ACTUAL:** exploración clínica y psicometría

MMSE/ T7M	<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL</b>					
	Criterios de puntuación	Respuesta correcta	Respuesta del sujeto	Puntuación T7M	Puntuación MMSE	
Día de la semana	1 punto por día de error, Máximo 3 puntos					1
Día del mes	1 punto por día de error, máximo 15 puntos					1
Mes	5 puntos por mes de error, máximo 30 puntos					1
Año	10 puntos por año de error, máximo 60 puntos					1
Estación						1
Hora	1 punto por 30 minutos de error máximo 5 puntos					

<b>MMSE</b>	<b><u>ORIENTACIÓN ESPACIAL</u></b>			
	¿En que país estamos?			1
	¿En que provincia estamos (o comunidad autónoma, o barrio)?			1
	¿En qué ciudad estamos?			1
	¿Dónde estamos ahora?			1
	¿Y en qué planta?			1
<b>MMSE</b>	<b><u>FIJACIÓN:</u></b> <i>(repetir 5 veces, sólo puntuar la 1ª)</i>			
<b>SMMSE</b>	Pelota, Caballo, Manzana			3

<b>MMSE</b>	<b><u>ATENCIÓN Y CÁLCULO</u></b>		
	Si tiene 30 monedas y me da 3, ¿cuántas le quedan? Siga quitando de 3 en 3 hasta que le diga “basta”.		

<b>MMSE</b>	<b><u>MEMORIA</u></b>		
	¿Recuerda las 3 palabras que le he dicho antes? <i>(No dar pistas)</i>		3

	<b>NOMINACIÓN</b>		
<b>MMSE</b>	Bolígrafo		1
	Reloj		1
<b>SMMSE</b>	Zapato		1

<b>MMSE</b>	<b>REPETICIÓN</b>		
	“En un trigal había cinco perros”.		1

<b>MMSE</b>	<b>COMPRENSIÓN:</b> escuche atentamente, voy a pedirle que haga algo. Coja este papel con la mano derecha (pausa), dóblelo por la mitad (pausa) y póngalo encima de la mesa (o suelo).		
	Coger el papel con la mano derecha		1
	Doblarlo por la mitad		1

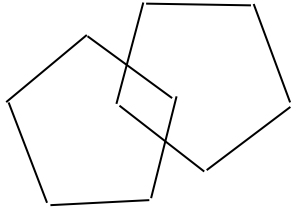
	Ponerlos en el suelo (o la mesa)		1
	<b>ÓRDENES SENCILLAS:</b> 1 punto por iniciar la acción 2 puntos por mantener la acción hasta que se le ordene detenerse.		1
<b>SMMSE</b>	Levante su mano		2
<b>SMMSE</b>	Cierre los ojos		2

<b>MMSE</b>	<b>LECTURA:</b> por favor, lea esto y haga lo que dice aquí (mostrar la hoja con el estímulo: frase escrita).	
		<b>1</b>

# CIERRE LOS OJOS

	<b>LECTOESCRITURA:</b>		
<b>SMMSE</b>	<p>Escriba su nombre (1 punto aproximado, 2 si es totalmente correcto).</p> <p><b>NOMBRE</b></p> <p><b>APELLIDOS</b></p>		<p><b>2</b></p> <p><b>2</b></p>
<b>MMSE</b>	<p>Escriba una frase que tenga sentido, p.ej escriba algo sobre el tiempo que hace hoy(1 punto si la frase es comprensible y consta de sujeto verbo y predicado).</p>		<b>1</b>
<b>SMMSE</b>	<p>Deletree la palabra "SOL"</p>		<b>3</b>



	<b>DIBUJOS</b>	
<b>SMMSE</b>	Dibuje un círculo. 1 punto	
<b>SMMSE</b>	Copie el dibujo (si realiza mal la copia del SMMSE, no realizar los pentagramas del MMSE). 1 punto.	
<b>MMSE</b>	<p>Copie el dibujo. 1 punto.</p>  <p>Dar un punto si el dibujo consta de dos figuras de cinco lados que quedan entrelazadas formando una figura de cuatro lados.</p>	

<b>MMSE</b>	<b>FLUENCIA CATEGORIAL:</b> decir en 1 min. todos los animales que recuerde		
	1-2 animales (1 punto, SMMSE)  - T7M		1
	3-4 animales (2 puntos SMMSE)		1
	>4 animales (3 puntos SMMSE)		1
<b>T7M</b>	animales		

T7M	Epígrafe	Denominación	Recuerdo inmediato	Recuerdo Libre	Recuerdo Facilitado
Herramienta	Martillo				
Edificio	Iglesia				
Electrodoméstico	Televisor				
Hortaliza	Zanahoria				
Animal	Elefante				
Mueble	Silla				
Juego de mesa	Dominó				
Material escolar	Regla				
Medio de transporte	Tren				
Instrumento musical	Guitarra				
Fruta	Plátano				
Utensilio para el aseo	Peine				
Parte del cuerpo	Pie				
Prensa vestir	Sombrero				
Utensilio de cocina	Sartén				
Material deportivo	Raqueta				
			Totales:	Recuerdo Libre	Recuerdo Facilitado
			Recuerdo total:		

**DIBUJE UN RELOJ:** “A continuación me gustaría que dibujara un reloj con todos los números y las agujas. Dibuje las 11:10, hágalo grande por favor.”

**TOTAL MMSE: /30**

**TOTAL SMMSE: /30**

**TOTAL T7M: 30**

## **FRONTAL ASSESMENT BATTERY**

<b>I. SIMILITUDES ( conceptualización):</b> sólo se consideran respuestas acertadas las categoriales: frutas, muebles y flores.		
¿En qué se parecen?		
Un plátano y una naranja		1
Una mesa y una silla		1
Un tulipán, una rosa y una margarita		1
	Total:	

<b>II.- FLUIDEZ LEXICAL ( flexibilidad mental):</b> diga tantas palabras como pueda comenzando por la letra “s”. Si no hay repuesta en 5 sg: “por ejmplo silla”. Tiempo 1 minuto. Un punto por palabra, sin contar repeticiones y palabras derivadas	
>9 palabras	3
6-9 palabras	2
3-5 palabras	1
<3 palabras	0
Total:	

<b>III.- SERIES MOTORAS (programación motora):</b> mire atentamente lo que hago. Se realiza la serie puño-palma-lado: 3 intentos sólo el examinador, seguido por tres intentos con el paciente imitando. Ahora usted.	
> 6 series el paciente sólo	3
3-6 series el paciente sólo	2
< 3 series el paciente sólo , pero correcto a la imitación	1
producción incorrecta incluso en imitación	0
Total:	

<b>IV.- INSTRUCCIONES CONFLICTIVAS ( sensibilidad a la interferencia)</b>  <b>DÉ DOS GOLPES CUANDO YO DÉ UNO</b>  <b>Serie de “aprendizaje” 1.1.1</b>   <b>AHORA DÉ UN GOLPE CUANDO YO DÉ DOS</b>  <b>Serie de aprendizaje 2.2.2</b>   <b>AHORA DÉ DOS GOLPES CUANDO YO DÉ UNO Y DÉ UN GOLPE CUANDO YO DÉ DOS</b>  <b>Serie a puntuar: 1.1.2.1.2.2.2.1.1.2</b>
--

Ningún error	3
1- 2 errores	2
Más de 2 errores	1
Coincide con el explorador en 4 o más “taps” sucesivos	0
Total:	

<p><b><u>V.- “GO NO GO” ( control inhibitorio)</u></b></p> <p><b>DÉ UN GOLPE CUANDO YO DÉ UNO</b></p> <p><b>Serie de “aprendizaje” 1.1.1</b></p> <p><b>AHORA NO DÉ GOLPE CUANDO YO DÉ DOS</b></p> <p><b>Serie de aprendizaje 2.2.2</b></p> <p><b>AHORA DÉ UN GOLPE CUANDO YO DE UNO Y NINGUNO CUANDO YO DÉ DOS</b></p> <p><b>Serie a puntuar: 1.1.2.1.2.2.2.1.1.2</b></p>	
Ningún error	3
1- 2 errores	2
Más de 2 errores	1
Coincide con el explorador en 4 o más “taps” sucesivos	0
Total:	

**VI.- COMPORTAMIENTO PRENSIL ( influencia medio ambiental)**

**“NO COJA MIS MANOS”**

**Se tocan las palmas del paciente, con ambas manos extendidas palma arriba. Si coge las manos se repite la orden: “NO COJA MIS MANOS”, y se siguen tocando las palmas del paciente.**

No coge las manos	3
Duda y pregunta qué tiene que hacer	2
Las coge en el primer intento	1
Las coge en 1º y 2º intento a pesar de la 2ª consigna	0
Total:	

**TOTAL:     /18**



## EXPLORACIÓN MÉDICA GENERAL Y NEUROSOMÁTICA

**Peso**

kg

**Talla**

cm

**Déficit auditivo**

☐

**Déficit visual**

☐

**Déficit motor**

-no neurológico

01

-neurológico

02

-mixto

03

---

---

---

---

---

---

---

---

## **Escalas motoras SCOPA-Motor:**

### **A. Evaluación motora**

Exploración clínica [en el momento de la visita]

#### **1. Temblor de reposo**

Valorar cada brazo por separado durante 20 segundos; las manos descansan sobre los muslos; si el temblor no es evidente en reposo, tratar de fijar la atención del paciente, p. ej., pidiéndole que cuente hacia atrás mientras mantiene los ojos cerrados

0= ausente

1= pequeña amplitud ( $< 1\text{cm}$ ), presente espontáneamente u obtenido solamente

mientras el paciente está atento (cualquier amplitud)

2= moderada amplitud (1-4 cm), presente espontáneamente

3= gran amplitud ( $\geq 4\text{ cm}$ ), presente espontáneamente.

#### **2. Temblor postural**

Valorar con los brazos extendidos al frente, pronados o semipronados y con los dedos índices de ambas manos casi tocando uno con otro (codos flexionados). Evaluar en cada posición durante 20 segundos

0= ausente

1= pequeña amplitud ( $< 1\text{cm}$ )

2= moderada amplitud (1-4 cm)

3= gran amplitud ( $\geq 4\text{ cm}$ )

#### **3. Movimientos alternantes rápidos de las manos**

*Movimientos alternantes rápidos de pronación/ supinación de la mano situada encima, golpeando (con palma y dorso) la palma de la mano situada debajo en horizontal, durante 20 segundos. Evaluar cada mano por separado*

0= normal

1= ejecución lenta, o enlentecimiento discreto y/o reducción en amplitud

2= cansancio o fatiga clara y precoz; puede haber detenciones ocasionales

3= dificultad o vacilación para iniciar el movimiento o frecuentes detenciones

durante la realización de los movimientos, o apenas puede realizar la acción

#### **4. Rigidez**

Valorar los movimientos pasivos de codos y muñecas en el rango de moción completo, mientras el paciente permanece relajado, sentado. Ignorar la rigidez “en rueda dentada”. Evaluar cada brazo por separado

0= ausente

1= discreta rigidez, sin dificultad para lograr las posiciones extremas del rango de moción completo

2= moderada rigidez, con cierta dificultad para lograr las posiciones extremas

3= intensa rigidez, con dificultades considerables para alcanzar las posiciones extremas

#### **5. Levantarse de silla**

Se instruye al paciente para cruzar los brazos ante el pecho. Utilizar una silla con respaldo recto

0= normal

1= con lentitud; no necesita los brazos para levantarse

2= necesita los brazos para levantarse (puede levantarse sin ayuda)

3= incapaz de levantarse sin ayuda

## 6. Inestabilidad postural

*Colocarse detrás del paciente y tirar del paciente (de los hombros) hacia atrás mientras permanece en pie, con los ojos abiertos y los pies discretamente separados. No se advierte al paciente*

0= normal; puede dar hasta dos pasos para recuperarse

1= da 3 o más pasos; se recupera sin ayuda

2= caería si no se le sujetara

3= tendencia espontánea a caer o incapaz de permanecer en pie sin ayuda

## 7. Marcha

Valorar el patrón de marcha; utilizar ayudas para la marcha u ofrecer ayuda, si es necesario

0= normal

1= enlentecimiento discreto y/o reducción de la altura o longitud del paso.  
No arrastra los pies

2= enlentecimiento intenso o arrastra los pies o tiene festinación

3= incapaz de caminar

## 8. Lenguaje

0= normal

1= pérdida discreta de expresión, dicción o volumen

2= lenguaje arrastrado o farfullado; no siempre inteligible

3= ininteligible siempre o la mayor parte del tiempo

## **A. Información por entrevista**

### **9. Congelaciones en “on”**

La “congelación” se caracteriza por vacilación o dificultad al tratar de iniciar la marcha o por quedarse como “pegado al suelo” durante la marcha

0= ausentes

1= dubitación al inicio, solamente; presente de forma ocasional

2= dubitación al inicio frecuente; puede haber congelaciones al caminar

3= congelaciones intensas al caminar

### **10. Deglución**

0= normal

1= cierto grado de dificultad o lentitud; no se atraganta. Dieta normal

2= a veces se atraganta; puede requerir alimentos blandos

3= se atraganta con frecuencia; puede requerir alimentos blandos o algún método

alternativo de alimentación.

<b>Índice de Katz de independencia en las actividades de la vida diaria</b>	
<b>A.</b> Independiente en alimentación, continencia, movilidad, uso del retrete, vestirse y bañarse.	1
<b>B.</b> Independiente para todas las funciones anteriores excepto una. 02, etc.	2
<b>C.</b> Independiente para todas excepto bañarse y otra función adicional.	3
<b>D.</b> Independiente para todas excepto bañarse, vestirse y otra función adicional.	4
<b>E.</b> Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra función adicional.	5
<b>F.</b> Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra función adicional.	6
<b>G.</b> Dependiente en las seis funciones.	7
<b>H.</b> Dependiente en al menos dos funciones, pero no clasificable como C, D, E o F.	8

Independiente significa sin supervisión, dirección o ayuda personal activa, con las excepciones que se indican más abajo. Se basan en el estado actual y no en la capacidad de hacerlas. Se considera que un paciente que se niega a realizar una función no hace esa función, aunque se le considere capaz.

**Bañarse (con esponja, ducha o bañera):**

- ☐ Independiente: necesita ayuda para lavarse una sola parte (como la espalda o una extremidad incapacitada) o se baña completamente sin ayuda.
- ☐ Dependiente: necesita ayuda para lavarse más de una parte del cuerpo, para salir o entrar en la bañera, o no se lava solo.

**Vestirse: íd., y así en los seis ítems**

- ☐ Independiente: coge la ropa solo, se la pone, se pone adornos y abrigos y usa cremalleras (se excluye el atarse los zapatos).
- ☐ Dependiente: no se viste solo o permanece vestido parcialmente.

**Usar el retrete:**

- ☐ Independiente: accede al retrete, entra y sale de él, se limpia los órganos excretores y se arregla la ropa (puede usar o no soportes mecánicos).
- ☐ Dependiente: usa orinal o cuña o precisa ayuda para acceder al retrete y utilizarlo.

**Movilidad:**

- ☐ Independiente: entra y sale de la cama y se sienta y levanta de la silla solo (puede usar o no soportes mecánicos).

- ☐ Dependiente: precisa de ayuda para utilizar la cama y/o la silla; no realiza uno o más desplazamientos.

**Continencia:**

- ☐ Independiente: control completo de micción y defecación.
- ☐ Dependiente: incontinencia urinaria o fecal parcial o total.

**Alimentación:**

- ☐ Independiente: lleva la comida desde el plato o su equivalente a la boca (se excluyen cortar la carne y untar la mantequilla o similar)
- ☐ Dependiente: precisa ayuda para la acción de alimentarse, o necesita de alimentación enteral o parenteral.



# **GDS**

## **GDS-1, ausencia de alteración cognitiva**

(MEC de Lobo entre 30 y 35 puntos). Se corresponde con el individuo normal:

- a) Ausencia de quejas subjetivas.
- b) Ausencia de trastornos evidentes de la memoria en la entrevista clínica.

## **GDS-2, disminución cognitiva muy leve**

(MEC de Lobo entre 25 y 30 puntos). Se corresponde con el deterioro de memoria asociado a la edad.

- Quejas subjetivas de defectos de memoria, sobre todo en:
  - a) Olvido de dónde ha colocado objetos familiares.
  - b) Olvido de nombres previamente bien conocidos.
- No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico.
- No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales.
- Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología

## **GDS-3, defecto cognitivo leve**

(MEC de Lobo entre 20 y 27 puntos). Se corresponde con el deterioro cognitivo leve.

- Primeros defectos claros: manifestaciones en una o más de estas áreas:
  - a) El paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar.
  - b) Los compañeros detectan rendimiento laboral pobre.
  - c) Las personas más cercanas detectan defectos en la evocación de palabras y nombres.
  - d) Al leer un párrafo de un libro retiene muy poco material.
  - e) Puede mostrar una capacidad muy disminuida en el recuerdo de las personas nuevas que ha conocido.
  - f) Puede haber perdido o colocado en un lugar erróneo un objeto de valor.
  - g) En la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración.
- Un defecto objetivo de memoria únicamente se observa con una entrevista intensiva.
- Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes.
- La negación o desconocimiento de los defectos se hace manifiesta en el paciente.
- Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta-moderada.

#### **GDS-4, defecto cognitivo moderado**

(MEC de Lobo entre 16 y 23 puntos). Se corresponde con una demencia en estadio leve:

- Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las áreas siguientes:
  - a) Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes.
  - b) El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su propia historia personal.
  - c) Defecto de concentración puesto de manifiesto en la sustracción seriada de siete.
  - d) Capacidad disminuida para viajes, finanzas, etc.
- Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes:
  - a) Orientación en tiempo y persona.
  - b) Reconocimiento de personas y caras familiares.
  - c) Capacidad de desplazarse a lugares familiares.
- Incapacidad para realizar tareas complejas.
- La negación es el mecanismo de defensa dominante.
- Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.

#### **GDS-5 defecto cognitivo moderado- grave**

(MEC de Lobo entre 10 y 19 puntos). Se corresponde con una demencia en estadio moderado:

- El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia.
- No recuerda datos relevantes de su vida actual: su dirección o teléfono de muchos años, los nombres de familiares próximos (como los nietos), el nombre de la escuela, etc.
- Es frecuente cierta desorientación en tiempo (fecha, día de la semana, estación, etc.) o en lugar.
- Una persona con educación formal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de cuatro en cuatro, o desde 20 de dos en dos.
- Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros.
- Invariablemente sabe su nombre, y generalmente el de su esposa e hijos.
- No requiere asistencia en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de los vestidos adecuados

#### **GDS- 6, defecto cognitivo grave**

(MEC de Lobo entre 0 y 12 puntos). Se corresponde con una demencia en estadio moderadamente grave:

- Ocasionalmente puede olvidar el nombre de la esposa, de la que, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir.
- Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida.
- Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada, pero muy fragmentario.
- Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc.
- Puede ser incapaz de contar desde 10 hacia atrás, y a veces hacia adelante.

- Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas.
- Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares.
- El ritmo diurno está frecuentemente alterado.
- Casi siempre recuerda su nombre.
- Frecuentemente sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno.
- Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como:
  - a) Conducta delirante: puede acusar de impostora a su esposa, o hablar con personas inexistentes, o con su imagen en el espejo.
  - b) Síntomas obsesivos, como actividades repetitivas de limpieza.
  - c) Síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta, previamente inexistente.
  - d) Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para determinar un curso de acción propositivo.

#### **GDS7, defecto cognitivo muy grave**

(MEC de Lobo = 0 puntos, impracticable). Se corresponde con una demencia en estadio grave:

- Pérdida progresiva de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas; en las últimas fases no hay lenguaje, únicamente gruñidos.
- Incontinencia de orina. Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación.
- Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas, como la deambulaci3n.
- El cerebro es incapaz de decir al cuerpo lo que ha de hacer. Frecuentemente aparecen signos y sntomas neurol3gicos generalizados y corticales.

<b><u>BRIEF COGNITIVE RATING SCALE</u></b>
<b>Eje-I, Concentraci3n</b>
1. No se evidencian d3ficit subjetivos u objetivos en la concentraci3n.  2. Defectos subjetivos en la concentraci3n  3. Pequeños defectos en la concentraci3n  4. D3ficit moderado en la capacidad de concentraci3n del paciente  5. Marcadas diferencias en la concentraci3n

<p>6. Olvidos en la demanda de concentración</p> <p>7. Déficit importante</p>
<b>Eje II- Memoria de fijación</b>
<p>1. No hay evidencia objetiva ni subjetiva de deterioro en la memoria reciente</p> <p>2. Se evidencia únicamente un deterioro subjetivo</p> <p>3. Defecto para recordar detalles de hechos específicos. No hay déficit para recordar lo importante de hechos recientes.</p> <p>4. No puede recordar hechos importantes ocurridos en la semana o fin de semana anteriores.</p> <p>5. Inseguridad en la orientación temporoespacial</p> <p>6. Ocasionalmente recuerda algunos hechos recientes. Desorientación temporoespacial absoluta o grave</p> <p>7. Desconocimiento de hechos recientes</p>
<b>Eje III- Memoria de evocación</b>
<p>1. No se aprecian alteraciones objetivas ni subjetivas en la memoria de evocación</p> <p>2. Sólo existe un deterioro subjetivo</p> <p>3. Aparecen algunos lapsus en la memoria de evocación en relación con detalles</p> <p>4. Déficit claros en la memoria de evocación: el cónyuge recuerda más el pasado del paciente que el propio individuo.</p> <p>Existen también confusiones en la localización cronológica de los sucesos pasados</p> <p>5. Es incapaz de recordar sucesos importantes de su pasado</p> <p>6. Quedan algunos restos de memoria de evocación</p> <p>7. Pérdida total en la memoria de evocación</p>

#### **Eje IV- Orientación**

1. No hay alteraciones en la orientación temporoespacial, auto y alopsíquica
2. Existe solamente un deterioro subjetivo
3. Confusión en dos o más horas respecto a la hora, en uno o más días respecto al día de la semana y en tres o más en relación al día del mes
4. Confusión de 10 o más días con respecto al día o en uno o más meses con respecto al mes del año
5. Duda del mes, año o estación actuales; duda del lugar en que se encuentra
6. Desconoce la fecha; identifica a su cónyuge, pero no puede recordar su nombre; sabe su propio nombre
7. No puede reconocer a su cónyuge y puede estar inseguro de su propio nombre

#### **Eje V- Hábitos y cuidados personales**

1. No aparecen dificultades objetivas ni subjetivas
2. Verbaliza quejas de olvido de la colocación de objetos y dificultades subjetivas en el trabajo
3. Deterioro laboral evidente para sus compañeros. Dificultad para viajar a sitios desconocidos
4. Dificultad para realizar tareas complejas Requiere ayuda para elegir la ropa apropiada
6. Requiere ayuda para comer, asearse, bañarse y/o caminar
7. Requiere ayuda constante en todas las actividades diarias

<b>FUNCTIONAL ASSESSMENT STAGING OF ALZHEIMER'S DISEASE (FAST)</b>		
1	Individuo <b>normal</b>	Sin alteraciones, tanto objetivas como subjetivas.
2	Individuo de <b>edad avanzada</b> , normal	Quejas de pérdida de objetos. Dificultad subjetiva para encontrarlas palabras.
3	Demencia <b>incipiente</b>	Dificultad para desarrollar su actividad laboral evidente según los compañeros de trabajo. Dificultad al viajar a nuevos destinos.
4	Demencia <b>leve</b>	Dificultad para realizar tareas complejas, precisa de ayuda para manejar las finanzas personales, planificar una comida con invitados, hacer la compra, etc.
5	Demencia <b>moderada</b>	Precisa ayuda para seleccionar la ropa de vestir adecuada para el día, estación u ocasión.
6	Demencia <b>moderada-grave</b>	Decremento de la capacidad para vestirse, bañarse y lavarse. 5 estadios: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Precisa ayuda para vestirse sin ayuda.</li> <li>b. Precisa ayuda para bañarse adecuadamente, puede desarrollar miedo a bañarse 07</li> <li>c. Precisa ayuda para secarse, manejar el w.c. 08</li> <li>d. Incontinencia urinaria 09, etc.</li> <li>e. Incontinencia fecal</li> </ul>
7	Demencia <b>grave</b>	Pérdida del habla y de la capacidad motora. <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Lenguaje con escasas palabras inteligibles (media docena de palabras o menos al día).</li> <li>b. Lenguaje con una sola palabra inteligible (puede repetirla continuamente).</li> <li>c. Pérdida de la capacidad de deambulación.</li> <li>d. Pérdida de la capacidad de estar sentado sin ayuda.</li> <li>e. Pérdida de la capacidad de sonreír.</li> <li>f. Dificultad para mantener erguida la cabeza.</li> </ul>

EVALUACIÓN DE LA DEMENCIA CLÍNICA (CDR)

EVALUACIÓN DE LA DEMENCIA CLÍNICA (CDR):	0	0.5	1	2	3
--	---	-----	---	---	---

	Deterioro				
	Ninguna 0	Dudosa 0.5	Leve 1	Moderada 2	Severa 3
Memoria	Ninguna pérdida de memoria u olvido leve e inconsistente	Olvido Leve y consistente; recolección parcial de eventos; olvidos "benignos"	Pérdida de memoria moderada; marcada más para eventos recientes; defecto interfiere con actividades diarias	Pérdida de memoria severa; sólo el material muy bien aprendido es retenido; material nuevo perdido rápidamente	Pérdida de memoria severa; sólo quedan fragmentos
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado excepto por leve dificultad con relaciones de tiempo	Dificultad moderada con relaciones de tiempo; orientado en el lugar del examen; puede tener desorientación geográfica en algún otro lugar	Dificultad severa con relaciones de tiempo; usualmente desorientado en el tiempo; a menudo en el lugar	Orientado/a solamente hacia sí mismo/a
Juicio y Resolución de Problemas	Resuelve problemas diarios y maneja asuntos de negocios y financieros bien; buen juicio en relación a desempeño anterior	Impedimento leve al resolver problemas, semejanzas, y diferencias	Dificultad moderada en el manejo de problemas, semejanzas y diferencias; juicio social usualmente mantenido	Severamente impedido en el manejo de problemas, semejanzas y diferencias; juicio social usualmente impedido	Incapaz de emitir juicios o resolver problemas
Asuntos Comunitarios	Funcionamiento independiente al nivel usual en el trabajo, al hacer compras, grupos sociales y de voluntarios	Impedimento leve en estas actividades	Incapaz de funcionar independientemente en estas actividades aunque pueda aún participar en algunas; parece normal a primera vista	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar Parece estar suficientemente bien como para ser llevado a funciones fuera de un hogar de familia	Parece demasiado enfermo para ser llevado a funciones fuera de un hogar de familia
Hogar y Pasatiempos	Vida en el hogar, pasatiempos, e intereses intelectuales bien mantenidos	Vida en el hogar, pasatiempos, e intereses intelectuales levemente impedidos	Impedimento leve pero definitivo de funcionamiento en el hogar; quehaceres más difíciles abandonados; pasatiempos e intereses más complicados abandonados	Preservadas sólo tareas simples; intereses muy restringidos, pobremente mantenidos	Ningún funcionamiento significativo en el hogar
Cuidado Personal	Completamente capaz de cuidarse a sí mismo/a		Necesita ser recordado/a	Requiere asistencia en vestirse, higiene, conservar efectos personales	Requiere mucha ayuda con el cuidado personal; incontinencia frecuente

## **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS**

### **1.- Protocolo Analítico SEN:**

Resultados anómalos: ☐

Apuntar resultados anómalos: \_\_\_\_\_

### **2.- Pruebas de Imagen:**

TAC

☐

IRM

☐

SPECT

☐

PET

☐

Describir: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### **3.- Otras PPCC (EEG, LCR, HIV...)**

EEG ☐

LCR ☐

HIV ☐



Otras

☐

Describir \_\_\_\_\_

## **IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA**

**1.- DGCO.DE REMISION Aunque esto habrá que codificarlo, tal vez al principio sea mejor ir copiando literal.**

---

---

---

---

---

---

---

**2.- DGCO. DE INGRESO (íd.)**

**3.- DGCO.TRAS PROTOCOLO**

---

EA probable	01	
EA posible	02	
Vascular	03	
Degenerativa + ECV	04	
Lewy probable	05	
Lewy posible	06	
DFT	07	
Afasia primaria progresiva	08	
Otra neurodegenerativa__	09	_____
Otra/s secundaria/s_____	10	_____

Otra combinada (neurodegenerativa+secundaria) 11

---

---

**4. DGCO. HISTOLÓGICO**

---

---

---

---